



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Cardiopatía isquémica en candidatos a
trasplante pulmonar**

Coronary artery disease in lung transplant
candidates

Autora: Lucía Huidobro Bringas

Director/es: Dr. José M. Cifrián Martínez
D. Víctor Manuel Mora Cuesta

Santander, junio 2019

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	4
1. Trasplante pulmonar	4
1.1 <u>Historia</u>	4
1.2 <u>Cifras de trasplante</u>	4
1.3 <u>Procedimiento</u>	7
Indicaciones	8
Contraindicaciones	10
Opciones de trasplante	13
1.4 <u>Complicaciones cardiovasculares postrasplante</u>	15
1.5 <u>Enfermedad arterial coronaria y trasplante pulmonar</u>	16
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	22
MATERIALES Y MÉTODOS	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
RESULTADOS	26
Análisis de los pacientes con cateterismo cardiaco	28
<u>Características de los pacientes</u>	30
<u>Resultados del cateterismo</u>	31
<u>Factores relacionados con la presencia de lesiones coronarias</u>	32
<u>Resultados de las pruebas de función respiratoria</u>	39
<u>Inclusión en lista de espera</u>	40
<u>Análisis de supervivencia</u>	43
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIÓN	46
BIBLIOGRAFÍA	47
AGRADECIMIENTOS	50

RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: El Trasplante Pulmonar (TP) es el último escalón terapéutico en pacientes con enfermedades pulmonares en estadios avanzados, para los cuales, se han optimizado todos los tratamientos no farmacológicos, medicamentosos y/o quirúrgicos. No es infrecuente la presencia de enfermedad arterial coronaria (EAC) en individuos candidatos a TP, y su grado de evolución puede repercutir de manera importante en su inclusión en el programa de trasplante.

Objetivos: Estudiar la incidencia y factores de riesgo de EAC pretrasplante en pacientes candidatos a TP en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, y evaluar la evolución posterior de los pacientes finalmente trasplantados en función de si padecían o no EAC.

Métodos: Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo y descriptivo, que incluye pacientes con patología pulmonar grave atendidos en la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 07/01/2016 y el 31/01/2018.

Resultados: Se incluyeron un total de 261 pacientes, de los cuales, 203 (77,8%) tenían coronariografía pretrasplante. 49/203 pacientes (24,1%) presentaron EAC. La aparición de EAC se asoció al antecedente de diabetes mellitus ($p=0,001$), antecedente de hipercolesterolemia ($p=0,001$) y tabaquismo ($p=0,014$). De los 49 pacientes con EAC, 20 (40,8%) fueron incluidos en lista de espera para TP, y 13 de ellos fueron finalmente trasplantados. No hubo diferencias en las variables relacionadas con el postoperatorio inmediato entre los pacientes con o sin EAC en cuanto a tiempo de estancia en UCI, tiempo de estancia hospitalaria o presencia de disfunción primaria del injerto. No hubo tampoco diferencias en la supervivencia entre los pacientes con o sin EAC.

Conclusiones: Hasta una cuarta parte de los pacientes candidatos a TP son diagnosticados de EAC en el estudio pretrasplante, estando esta asociada fundamentalmente a los antecedentes de diabetes, hipercolesterolemia y tabaquismo. Los pacientes con EAC que finalmente reciben trasplante pulmonar tienen los mismos resultados en el postoperatorio inmediato que aquellos sin EAC, por lo que estos pacientes pueden ser considerados siempre y cuando se haga una cuidadosa selección y en ausencia de otras comorbilidades.

Palabras clave: Trasplante pulmonar; enfermedad arterial coronaria; cateterismo cardíaco; coronariografía; factores de riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: Lung transplantation (LT) is the last step therapy for patients with end-stage lung disease, for which have been optimized all non-pharmacological treatments, drug and/or surgical procedures. It is not uncommon to find the presence of coronary artery disease (CAD) in patients who are candidates for LT, and its degree has an impact on the patients's inclusion in the transplantation program.

Objectives: The aim of this project is to study the incidence and risk factors of CAD pretransplantation in patients who are candidates for LT at the Marqués de Valdecilla University Hospital, and to evaluate the subsequent evolution of transplanted patients eventually depending on whether in the pre-transplant study they had CAD or not.

Methods: We have conducted a retrospective, descriptive study that includes patients with severe pulmonary disease treated in the Lung Trasplant Unit of the Marqués de Valdecilla University Hospital throughout the period between the 07/01/2016 and the 31/01/2018.

Results: A total of 261 patients were included, and 203 (77.8%) had pretransplant coronary angiography. 49/203 patients (24.1%) had CAD. The appearance of CAD was associated with a history of diabetes mellitus ($p = 0.001$), hypercholesterolemia ($p = 0.001$) and smoking ($p = 0.014$). Among 49 patients with CAD, 20 (40.8%) were included in the waiting list for LT, and 13 of them were finally transplanted. There were no differences in the parameters related to the immediate postoperative period between patients with or without CAD in terms of time in the ICU, length of hospital stay or presence of primary graft dysfunction. There were also no differences in survival between patients with or without CAD.

Conclusions: Up to a quarter of patients who are candidates for LT are diagnosed of CAD in the pretransplant study. This CAD is associated with a history of diabetes, hypercholesterolemia and smoking. Patients with CAD who finally receive a LT have the same results in the postoperative period as those without CAD. Therefore, these patients can be considered for LT in the absence of other comorbidities and making a careful selection.

Key words: Lung transplantation; coronary artery disease; catheterism; coronary angiography; cardiovascular risk factors.

INTRODUCCIÓN

1. Trasplante Pulmonar

1.1 Historia

El Trasplante Pulmonar (TP) es el último escalón de tratamiento en aquellos pacientes con enfermedades pulmonares en estadios avanzados, para los cuales, se han optimizado todos los tratamientos no farmacológicos, medicamentosos y/o quirúrgicos.¹

El primer TP humano se realizó en 1963 por el cirujano estadounidense James Hardy. El receptor del órgano era un preso condenado a muerte que padecía una insuficiencia respiratoria por enfisema, además de padecer un cáncer de pulmón. La recompensa por su contribución a la ciencia habría sido el indulto de la pena capital si todo hubiese salido con éxito. El procedimiento se llevó a cabo sin demasiadas complicaciones, usando la mínima inmunosupresión que había disponible en aquella época. Sin embargo, el paciente falleció 18 días después de la intervención debido a un fallo multiorgánico secundario a un shock séptico. A pesar del fallecimiento del paciente pocos días después del trasplante, el aloinjerto pulmonar no evidenciaba signos de rechazo agudo en la necropsia.²

Dos décadas más tarde, en 1981, los doctores Bruce Reitz y Norman Shumway llevaron a cabo con éxito el primer trasplante cardiopulmonar en un paciente con hipertensión pulmonar primaria en estadio final, y fue en 1983, cuando en la Universidad de Toronto, el Dr. Joel Cooper llevó a cabo el primer TP en el que se consiguió que el paciente trasplantado sobreviviera durante 7 años, hasta finalmente fallecer por una insuficiencia renal.³ Tras la experiencia de este grupo de profesionales de la Universidad de Toronto, el número de TP creció exponencialmente a lo largo de los 90.⁴

1.2 Cifras de trasplante

En los últimos 5 años se han llevado a cabo alrededor de 55.700 TP en todo el mundo según los datos del registro de la *International Society for Heart and Lung Transplantation* (ISHLT).⁵ En la figura 1 se puede apreciar el incremento exponencial de procedimientos realizados en los últimos años, con un número de 4.112 trasplantes solo en el año 2015. En la figura 2 se pueden apreciar los datos sobre el número medio de trasplantes realizados por año, en centros trasplantadores de Europa, Norte América y otros.

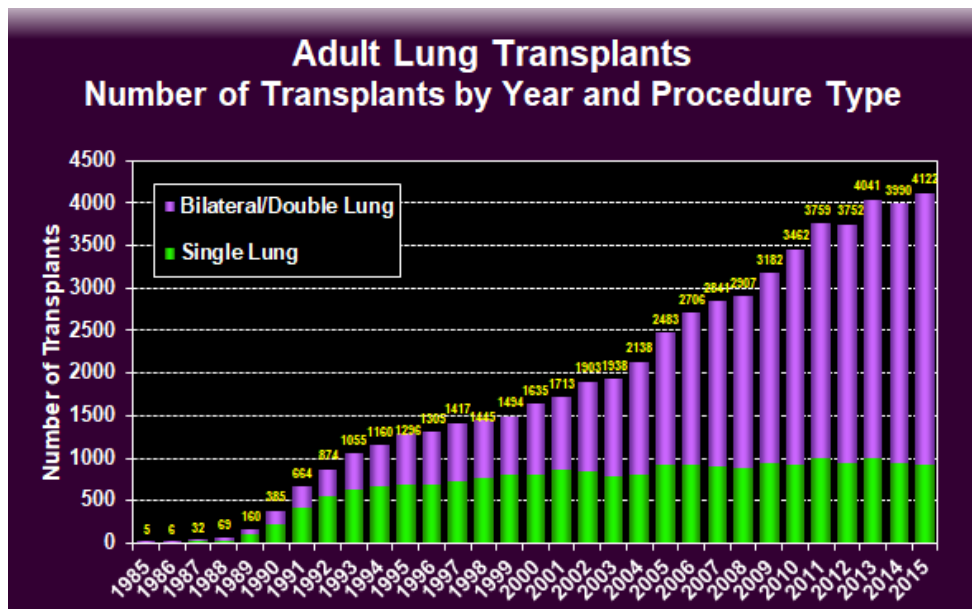


Figura 1. Número de trasplantes al año y tipo de procedimiento en el mundo reportados a la ISHLT. Imagen obtenida de la International Society for Heart and Lung Transplantation.

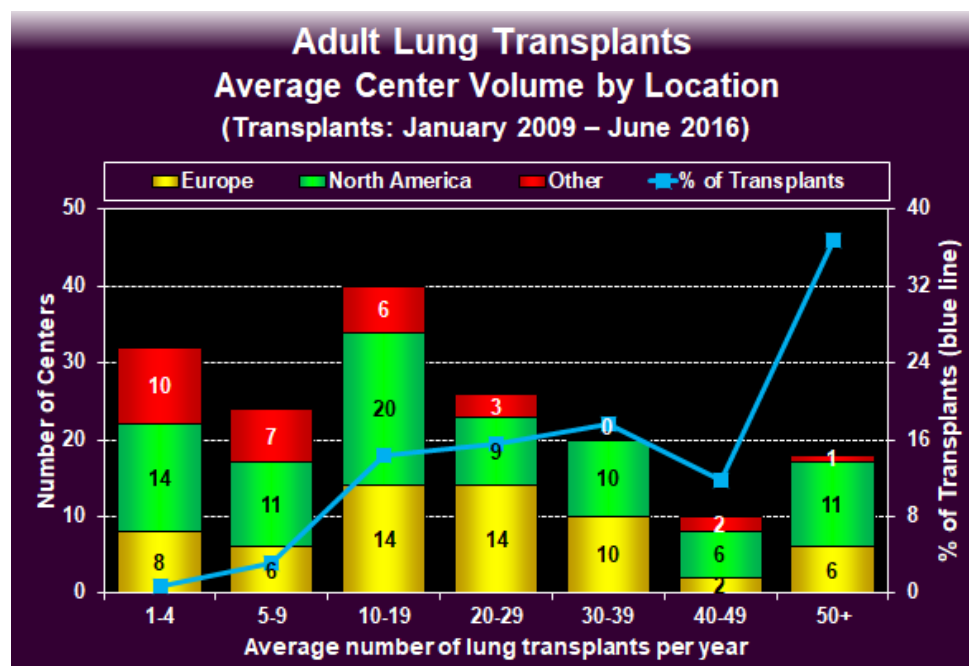


Figura 2. Volumen medio de trasplantes al año en diferentes centros del mundo. Imagen obtenida de la International Society for Heart and Lung Transplantation

Más concretamente, en España, país líder internacional en los últimos 27 años de forma consecutiva en lo que respecta a la donación de órganos, a lo largo del año 2018 se realizaron 369 trasplantes repartidos en los 7 centros acreditados para la realización de TP, de los cuales, 45 fueron llevados a cabo en nuestro centro de referencia, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Esto supone un total de 4.820 trasplantes en el país desde 1990, año en el que tuvo lugar el primer procedimiento (figura 3).^{6,7}

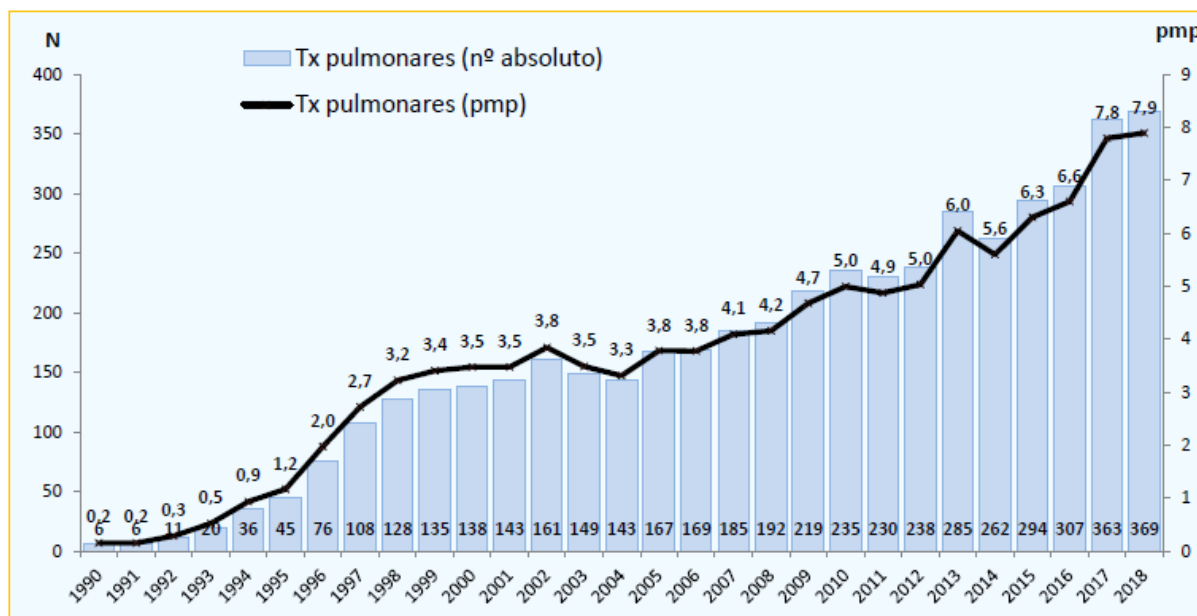


Figura 3. Trasplante pulmonar. Actividad en España. 1990-2018. Imagen obtenida de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT)

Según los datos de 2018, en nuestro país, la tasa de TP fue de 7,9 por millón de población (pmp), superando así todos los registros históricos nacionales, y muy por encima de la tasa de la Unión Europea que fue de 3,8 pmp, y por encima también de la tasa de Estados Unidos, que fue de 7,6 trasplantes pmp⁶, constituyéndose así España como líder mundial en TP.

Por tanto, tras casi 50 años, el TP es actualmente una opción terapéutica a considerar en determinados pacientes con neumopatía grave avanzada. Sin embargo, se estima que menos de un 1% de los potenciales candidatos a TP se acaban beneficiando actualmente de esta intervención, lo que contrasta con el mayor acceso a otros trasplantes de pacientes con enfermedades crónicas como la insuficiencia renal. La menor generalización del TP podría explicarse por el limitado número de injertos pulmonares disponibles y la menor supervivencia precoz y tardía en comparación con otros órganos (figura 4).⁸

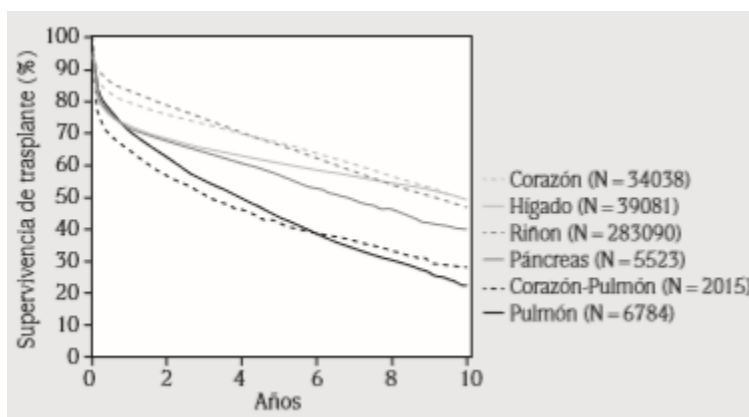


Figura 4. Supervivencia tras el trasplante de órgano sólido. Datos comparativos entre los distintos órganos. Imagen obtenida de Monografías Neumomadrid Volumen XX / 2012- Trasplante pulmonar.

1.3 Procedimiento

Actualmente, debemos considerar la realización de un TP como alternativa terapéutica final en aquellos pacientes adultos con una enfermedad pulmonar crónica en estadio terminal, que cumplan en su totalidad los siguientes criterios:

1. Riesgo alto (> 50%) de muerte por enfermedad pulmonar en un plazo de 2 años si no se realiza el TP.
2. Probabilidad alta (> 80%) de supervivencia de como mínimo 90 días tras el TP.
3. Probabilidad alta (> 80%) de supervivencia a 5 años después del trasplante desde la perspectiva médica general en el caso de que haya una función adecuada del injerto.⁹

El paciente debe estar adecuadamente informado y estar dispuesto a cumplir el tratamiento¹⁰. Además, para maximizar la probabilidad de éxito en el TP, los candidatos deben estar libres de comorbilidades significativas y con una capacidad física y funcional adecuada para soportar el procedimiento. Los criterios en cuanto a los límites de edad de los candidatos siguen siendo muy debatidos, pero la mayor parte de los centros consideran la realización de TP en personas con una edad máxima de 65 años.^{9,10} De hecho, ni siquiera la ISHLT establece unos límites estrictos en cuanto a la edad de los candidatos, sino que se recomienda individualizar la selección en cada receptor, teniendo en cuenta su estado físico, situación de comorbilidades y fragilidad, más que la edad como parámetro absoluto. En los últimos años, consecuencia del envejecimiento de la población, de una mejor selección de candidatos, y mejora en las técnicas quirúrgicas y tratamientos farmacológicos, el número de trasplantes pulmonares en receptores mayores de 65 años ha ido progresivamente creciendo en todos los países del mundo en los que se realiza TP.

Indicaciones

Las indicaciones de TP incluyen un amplio y diverso abanico de enfermedades pulmonares cuya afectación se encuentra a nivel de la vía aérea, del parénquima pulmonar o del sistema vascular pulmonar (tabla 1).

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): constituye la indicación principal de TP, suponiendo aproximadamente 1/3 de todos los trasplantes llevados a cabo hasta el día de hoy.⁴
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID): siendo la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) la EPID que más frecuentemente conduce al TP. El trasplante en pacientes con EPID ha aumentado de manera constante. Aunque sigue estando por detrás de la EPOC como indicación principal en el mundo, constituye hoy en día la principal indicación de TP en Estados Unidos.¹¹ De igual manera, en nuestro centro de referencia, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, la EPID ha sido en los últimos años el motivo más frecuente de TP.
- Hipertensión pulmonar arterial idiopática (HPAi): en el caso de esta enfermedad, el TP fue, durante un tiempo, el único tratamiento disponible para estos pacientes. Hoy en día, representan sólo el 2-6% de los TP como consecuencia de la gran revolución que ha habido en cuanto al tratamiento vasodilatador específico con la aparición de múltiples moléculas y la posibilidad de combinación entre ellas, con lo que se ha mejorado la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes de forma significativa, haciendo que el TP quede relegado para los casos más graves y/o refractarios al tratamiento.
- Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica: se trata de una situación controvertida. La esclerosis sistémica forma parte de las contraindicaciones relativas del TP (que se describirán más adelante) en numerosos centros, debido a los trastornos de la motilidad esofágica y reflujo gastroesofágico que pueden incrementar el riesgo de aspiración de contenido gástrico y pérdida acelerada del injerto, dando lugar a una disfunción crónica del injerto pulmonar (DCI). Sin embargo, algunos centros han demostrado que, a corto plazo, los resultados funcionales y de supervivencia postrasplante en pacientes con esclerosis sistémica cuidadosamente seleccionados, son comparables a los de la población sin esta enfermedad. La selección adecuada de los candidatos en este caso es extremadamente importante, debiendo evitar candidatos con afectación cutánea o gastrointestinal severa.^{12,13}
- Fibrosis quística (FQ): la infección crónica de vías aéreas es una característica universal de esta enfermedad. A pesar de ser frecuente la infección por *Pseudomonas aeruginosa* resistente, estos patrones de resistencia no parecen tener un efecto importante sobre la supervivencia postrasplante de estos pacientes. Por

esta razón, los enfermos con infección pan-resistente por este microorganismo no deben ser excluidos como candidatos a TP¹⁴.

Por otro lado, la infección por *Burkholderia cenocepacia*, en individuos con fibrosis quística constituye un factor de riesgo para la infección por el mismo microorganismo de forma precoz tras el trasplante, condicionando una clara peor supervivencia, y por lo que en muchos centros de TP se considera como una contraindicación absoluta. En cualquier caso, la decisión de que un paciente infectado sea o no subsidiario de TP va a depender, tanto de la cepa de *Burkholderia*, como de la experiencia del centro de trasplante, ya que se ha observado que, en infecciones por otras cepas diferente a la *cenocepacia*, no se ve afectada de manera negativa la supervivencia postrasplante.^{15,16}

En el caso de las infecciones por *Aspergillus* y *Mycobacterium no tuberculosis* (*mycobacterium avium complex*) no son consideradas contraindicación absoluta para el trasplante, mientras que otras infecciones como el *Mycobacterium abscessus* y otras subespecies, son consideradas contraindicaciones en muchos centros de TP debido a su mal pronóstico por el riesgo de recidiva tras el trasplante, y se recomienda un periodo de al menos un año de cultivos negativos para considerar el TP con menor riesgo.¹⁶

Tabla 1	
Principales indicaciones de trasplante pulmonar en el adulto	
EPOC	
- EPOC sin déficit alfa-1-antitripsina	31,3%
- EPOC con déficit alfa-1-antitripsina	5,1%
EPID	
- Neumonía intersticial idiopática (NII)	24,5%
- EPID no asociada a NII	5,2%
Bronquiectasias	
- Fibrosis quística (FQ)	15,8%
- Bronquiectasias no asociadas a FQ	2,7%
Hipertensión pulmonar arterial	
- HAPi	2,9%
- Hipertensión pulmonar no HAPi	1,6%
Enfermedades menos frecuentes	
- Sarcoidosis	2,5%
- Linfangioleiomiomatosis	1,0%
- Bronquiolitis obliterante	0,9%
- Conectivopatía	0,7%
- Cáncer	0,1%
- Otros	1,7%
- Retrasplante	4,1%

Tabla 1. Principales indicaciones de trasplante pulmonar en el adulto. Tabla modificada de: Yusen R, Edwards L, Dipchand A, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart-lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant. J Heart Lung Transplant 2016;35: 1170–84.

Contraindicaciones

El TP es un procedimiento complejo, con un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad perioperatoria.⁹ Por ello, se han establecido una serie de contraindicaciones para su realización que deben tenerse en cuenta, y que se dividen en dos grupos: absolutas y relativas.

- **Contraindicaciones absolutas:**

Incluye condiciones referentes a enfermedades crónicas significativas de otros órganos (corazón, hígado, riñón), que no pueden ser sometidos a trasplante, así como infecciones crónicas intratables:⁵

1. Pacientes adultos con historia reciente de cáncer: aunque un intervalo libre de enfermedad de 2 años, asociado a una previsión de bajo riesgo de recaída postrasplante puede resultar razonable, lo prudente es exigir un intervalo libre de

enfermedad de al menos 5 años en la mayor parte de los casos, en especial, en pacientes con antecedentes de enfermedades malignas hematológicas, sarcoma, melanoma o cáncer de mama, vejiga urinaria o riñón. Lamentablemente, en algunos casos, el riesgo de recaída continúa siendo demasiado alto después de un periodo libre de enfermedad de 5 años, por lo que estos pacientes no podrían beneficiarse de un TP.

2. Disfunción no tratable de otro órgano sistémico importante (corazón, hígado, riñón o cerebro), a menos que pueda ser subsidiario de trasplante combinado de órganos.
3. Enfermedad aterosclerótica no tratada con sospecha o confirmación de isquemia o disfunción de órganos finales y/o enfermedad coronaria no susceptible de revascularización.
4. Inestabilidad médica aguda. Dentro de este punto se incluye la sepsis aguda, el infarto de miocardio y la insuficiencia hepática.
5. Diátesis hemorrágica no corregible.
6. Infección crónica mal controlada previamente al trasplante, por microorganismos de gran virulencia y/o con resistencias.
7. Signos de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
8. Problemas de deformidades en la pared torácica o en la columna vertebral que se prevea que puedan causar restricción importante postrasplante.
9. Obesidad de clase II o III (índice de masa corporal [IMC] $\geq 35,0$ kg/m²).
10. Incumplimiento terapéutico actual, o antecedentes de episodios repetidos o prolongados de falta de cumplimiento del tratamiento médico, que se considere que aumentan el riesgo de incumplimiento posterior al trasplante.
11. Trastornos psiquiátricos o psicológicos asociados a una incapacidad de colaboración con los médicos y el personal sanitario auxiliar y/o de cumplimiento de un tratamiento médico complejo.
12. Apoyo social insuficiente o poco fiable.
13. Estado funcional limitado con un bajo potencial de rehabilitación.
14. Abuso o dependencia de sustancias como alcohol, tabaco, marihuana u otras sustancias ilegales. En muchos casos debe exigirse una evidencia convincente de

conductas de reducción del riesgo, como el tratamiento del abuso y/o la dependencia de sustancias de manera prolongada, antes ofrecer al paciente la posibilidad de someterse al TP. Pueden llevarse a cabo análisis secuenciales de sangre y orina para verificar la abstinencia de las sustancias que son motivo de preocupación.⁹

- **Contraindicaciones relativas**

En el caso de las contraindicaciones consideradas como relativas, se debe realizar una valoración individualizada de cada paciente, ya que la suma de varias contraindicaciones relativas puede aumentar el riesgo.⁸

1. Edad > 65 años asociada a una reserva fisiológica baja y/u otras contraindicaciones relativas. Como hemos comentado anteriormente, los límites de edad establecidos son controvertidos, pero es improbable que adultos de edad mayor de 75 años sean candidatos a un TP en la mayoría de los casos. Aunque la edad en sí no debería considerarse una contraindicación para el trasplante, en general, una edad avanzada suele asociarse a un mayor número de comorbilidades, que pueden constituir contraindicaciones absolutas o relativas para el trasplante.
2. Obesidad tipo I (IMC 30,0–34,9 kg/m²), en especial la obesidad de tronco (central).
3. Desnutrición progresiva o grave.
4. Osteoporosis sintomática grave.
5. Cirugía torácica amplia con resección pulmonar previa.
6. Ventilación mecánica y/o apoyo vital extracorpóreo. Aunque pueden llevarse a cabo trasplantes con éxito en candidatos cuidadosamente seleccionados que no presenten otras alteraciones orgánicas agudas o crónicas.
7. Colonización o infección por bacterias, hongos o cepas de ciertas micobacterias muy resistentes o de gran virulencia.
8. En los pacientes con hepatitis B y/o C, pueden ser candidatos a un TP en los que no presentan signos clínicos, radiológicos o bioquímicos significativos de cirrosis o hipertensión portal y están estables con un tratamiento adecuado. El TP en pacientes con hepatitis B y/o C debe llevarse a cabo en centros que dispongan de unidades de hepatología con experiencia.
9. En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), puede considerarse la posibilidad de un TP en aquellos casos en los que la

enfermedad está bien controlada, con una carga viral de ARN indetectable, y el paciente cumple un tratamiento antirretroviral combinado. Los candidatos idóneos para el TP son aquellos que no tienen, en ese momento, ninguna enfermedad definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. En este caso también se recomienda que el TP en pacientes positivos para el VIH debe realizarse en centros con experiencia en esta infección.

10. Infección por *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia gladioli*, y por *Mycobacterium abscessus* multirresistente si la infección ha sido correcta y suficientemente tratada antes del TP y se prevé un control postoperatorio adecuado. Para poder ser considerados como candidatos, estos pacientes deben ser evaluados en centros experimentados en el tratamiento de estas infecciones. Además, los pacientes deben ser informados del riesgo que supone el TP en estas circunstancias.
11. Presencia de carga de enfermedad aterosclerótica suficiente como para prever que el paciente tenga riesgo de sufrir una enfermedad de órganos vitales después del TP. Respecto a la enfermedad coronaria, algunos pacientes pueden ser candidatos a una intervención coronaria percutánea o coronariografía o cirugía de bypass arterial coronario (CBAC) preoperatoriamente o, en algunos casos, una intervención combinada de trasplante de pulmón y CBAC. La evaluación preoperatoria, el tipo de stent coronario utilizado (metálico sin recubrimiento o fármaco-activo), y el grado de enfermedad coronaria que se considera aceptable para ser candidato a TP, difieren en los distintos centros de trasplante.
12. Otros trastornos médicos que no han causado una lesión de órganos finales, como diabetes mellitus, hipertensión sistémica, epilepsia, oclusión venosa central, enfermedad ulcerosa péptica o enfermedad por reflujo gastroesofágico, deben ser tratados de forma óptima antes del TP e individualizando la indicación del trasplante en cada caso.⁹

Opciones de trasplante

La realización de un trasplante uni o bipulmonar va a depender, fundamentalmente, de la enfermedad subyacente que tenga el paciente, así como de algunos factores como la edad, su estado funcional, la presencia de hipertensión pulmonar o las preferencias específicas del centro de TP donde se lleve a cabo la intervención (tabla 2).

El **trasplante unipulmonar (TUP)** permite una utilización más eficiente de los órganos debido al limitado pool de donantes, de tal modo que de un donante se puedan beneficiar dos receptores. Además, es mejor tolerado por pacientes considerados más frágiles o con mayor carga de comorbilidades debido a que la cirugía es menos agresiva. Sin embargo,

estos pacientes, teóricamente, contarían con una reserva funcional menor de cara a una futura disfunción crónica del injerto que si se les realizara un trasplante bipulmonar.

El **trasplante bipulmonar (TBP)**, por otro lado, es obligatorio en pacientes con fibrosis quística y otras enfermedades pulmonares supurativas, para eliminar el riesgo de infección del injerto por el pulmón nativo del paciente que estaría infectado, con el agravante de que, además, recibirán tratamiento inmunosupresor tras el trasplante. También es el procedimiento de elección en pacientes con hipertensión arterial primaria, y en aquellos con hipertensión pulmonar grave secundaria a neumopatía, ya que en el caso de TUP todo el gasto cardiaco iría hacia el pulmón trasplantado al tener menores resistencias vasculares pulmonares, con el consiguiente riesgo de edema pulmonar masivo.

En pacientes con EPOC o FPI, ambos tipos de trasplante han demostrado ser eficaces. En el caso concreto de los pacientes con EPOC, un estudio demostró que el trasplante bipulmonar se asociaba a un mayor incremento de la supervivencia en comparación con el trasplante unipulmonar en pacientes < 60 años.¹⁷

Trasplante bipulmonar (TBP)	Trasplante unipulmonar (TUP)
<ul style="list-style-type: none"> • HAPi • Síndrome de Eisenmenger con alteraciones cardiacas corregibles quirúrgicamente • Enfermedad pulmonar avanzada con hipertensión pulmonar secundaria • Fibrosis quística (FQ) • Bronquiectasias no asociadas a FQ • EPOC • Fibrosis pulmonar idiopática 	<ul style="list-style-type: none"> • EPOC en pacientes de edad avanzada • Fibrosis pulmonar idiopática

Tabla 2. Principales indicaciones de trasplante pulmonar según el tipo de procedimiento.

Tabla modificada de: Shruti Gadre, MDa, Jason Turowski, MDa, Marie Budev, DO, MPHb; Overview of Lung Transplantation, Heart- Lung Transplantation, Liver-Lung Transplantation, and Combined Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Lung Transplantation

1.4 Complicaciones cardiovasculares postrasplante

A pesar de los grandes avances técnicos y farmacológicos, y a pesar del creciente conocimiento del funcionamiento del órgano trasplantado, las complicaciones postrasplante siguen siendo muchas, con un considerable impacto sobre la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes. Las complicaciones pueden ser precoces tras el trasplante, generalmente relacionadas con la propia cirugía y la situación hemodinámica inmediatamente después del procedimiento, como ocurre con la disfunción primaria del injerto (DPI), aunque las infecciones y los rechazos tienen también un importante impacto en las fases iniciales. Existen también complicaciones tardías, entre las que también se encuentran las infecciosas, las inmunológicas y las derivadas de los efectos secundarios de los tratamientos que reciben, teniendo todo ello un alto impacto sobre la supervivencia del TP, que acaban condicionando una peor supervivencia en global cuando se compara con otros trasplantes de órgano sólido.

De entre todas estas complicaciones no infecciosas y no inmunológicas se encuentran las complicaciones cardiovasculares.

Según datos del registro de la ISHLT, en una cohorte de más de 15.000 pacientes con TP desde enero de 1994 hasta junio de 2014, al año del trasplante el 51,7% presentan hipertensión arterial sistémica (HTA), ascendiendo hasta un 80,3% a los 5 años. Datos del mismo registro ponen de manifiesto que el 26,7% tienen hipercolesterolemia al primer año y 58,2% a los 5 años, y que el 22,3% son diabéticos al primer año, llegando hasta un 37,4% a los 5 años.

De igual manera, el mismo registro pone de manifiesto que el 22,5% de los pacientes tienen insuficiencia renal al primer año (5,1% con cifras de creatinina > 2,5 mg/dl, 1,8% en tratamiento con diálisis y un 0,1% precisaron de trasplante renal), alcanzando cifras de insuficiencia renal de 53,6% a los 5 años (14,5% con creatinina > 2,5 mg/dl, 3,3% con necesidad de diálisis y 0,8% con necesidad de trasplante renal), y de 71,4% a los 10 años (tabla 3).

	1 año	5 años	10 años
HTA	51,7%	80,3%	
Hipercolesterolemia	26,7%	58,2%	
Diabetes mellitus	22,3%	37,4%	
Insuficiencia renal	22,5%	53,6%	71,4%
- Creatinina < 2,5 mg/dl	15,4%	34,9%	40,2%
- Creatinina > 2,5 mg/dl	5,1%	14,5%	19,2%
- Diálisis	1,8%	3,3%	7,1%
- Trasplante renal	0,1%	0,8%	4,9%

Tabla 3. Datos de comorbilidad cardiovascular (enero 1994-junio 2014). Tabla modificada de: International Society for Heart and Lung Transplantation.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) tiene también una alta incidencia tras el TP. Las cifras de incidencia reportadas oscilan entre 9-64%, dependiendo de la intensidad con la que se busca la enfermedad. *Ribeiro* y colaboradores describieron en una cohorte de 701 trasplantados de pulmón en un hospital de Cleveland una incidencia de un 43,8% de ETEV, siendo un 4,7% en forma de tromboembolismo pulmonar (TEP), y con un 42,8% de trombosis venosa profunda (TVP). Hay que destacar que en este estudio el 79,9% habían sido estudiados mediante alguna prueba de imagen para despistaje de ETEV. Los factores de riesgo que encontraron tras hacer un amplio estudio multivariante fueron el antecedente de haber tenido una TVP previa, la estancia prolongada en UCI y la necesidad de uso de ECMO perioperatorio, probablemente por la necesidad de canulación venosa de gran calibre. Lo más llamativo fue que los pacientes que presentaron ETEV postrasplante tuvieron una significativa mayor mortalidad que los pacientes que no la tuvieron.¹⁸

Esta ETEV es además difícil de prevenir. Un estudio de *Sáez-Gimenez* y colaboradores realizado en trasplantes de pulmón en el Hospital Valle d'Hebrón, en el que se dividieron a los pacientes en dos ramas, uno recibiendo profilaxis con Enoxaparina en el periodo postoperatorio convencional y otro grupo con profilaxis con Enoxaparina de forma extendida hasta los 90 días tras el TP, demostró que la incidencia de ETEV, que fue de 15%, era similar en ambos grupos.¹⁹

Por último, cabe mencionar algunos datos sobre la incidencia de la aparición de arritmias posteriores al TP. Se ha observado una aparición de arritmias auriculares, fundamentalmente fibrilación auricular (FA) y flutter auricular en un 20-39% de los pacientes, ocurriendo, en la mayoría de los casos, entre los 2-3 primeros días tras el trasplante. Algunos de los factores de riesgo conocidos son la propia disección del pericardio durante la cirugía, la pericarditis postquirúrgica, las suturas de las venas pulmonares a las aurículas, la liberación de catecolaminas por el dolor, la anemia, la edad avanzada y la historia de arritmias previas.²⁰

De todo lo mencionado anteriormente, se concluye que el riesgo cardiovascular, en general, tras el TP, es muy elevado. Es por esto por lo que debemos ser muy cuidadosos a la hora de la selección de candidatos, para conseguir minimizar los posibles riesgos postoperatorios.

1.5 Enfermedad arterial coronaria y trasplante pulmonar

La arterioesclerosis es una enfermedad sistémica progresiva, producida por una alteración vascular caracterizada por una pérdida de elasticidad, y un aumento del grosor y endurecimiento de las paredes de las arterias, secundaria al acúmulo de colesterol.

Puede desarrollarse de manera primaria a nivel de las arterias coronarias, pudiendo desarrollar una cardiopatía isquémica, así como a nivel cerebrovascular, o de las arterias periféricas. Esta enfermedad contribuye de manera importante al aumento de la morbilidad

y mortalidad en estas personas en caso de no ser tratadas de manera adecuada mediante procedimientos médicos y/o quirúrgicos.²¹

- **Cardiopatía isquémica y factores de riesgo cardiovascular**

Como se ha comentado, la cardiopatía isquémica es el resultado de la afectación de las arterias coronarias por arterioesclerosis. Es un proceso que, aunque puede empezar de manera temprana, no presenta síntomas hasta que la estenosis de la arteria es tan severa que provoca un desequilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio y sus necesidades, dando lugar a la cardiopatía isquémica.

Se trata de una enfermedad prevenible si se conocen y controlan sus factores de riesgo, que son los siguientes:

1. Edad avanzada.
2. Género: menos frecuente en mujeres, aunque el riesgo se iguala desde la menopausia.
3. Antecedentes de cardiopatía isquémica prematura en la familia.
4. Aumento de las cifras de colesterol total, sobre todo del LDL (“colesterol malo”).
5. Disminución de los valores de colesterol HDL (“colesterol bueno”).
6. Tabaquismo.
7. Hipertensión arterial sistémica.
8. Diabetes mellitus.
9. Obesidad.
10. Sedentarismo.
11. Episodios previos de angina o infarto.

La suma de factores de riesgo aumenta todavía más las probabilidades de padecer cardiopatía isquémica.

Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico (dolor torácico), aunque generalmente son necesarias pruebas complementarias en la mayoría de los casos.

El electrocardiograma es especialmente útil en algunos casos de síndrome coronario agudo, aunque no lo es tanto en pacientes con ángor.

La prueba de esfuerzo o ergometría es el examen más utilizado cuando hay dudas en el diagnóstico, además de su utilidad pronóstica en estos pacientes. Puesto que no todos los pacientes son capaces de hacer la prueba de esfuerzo (como aquellos que tengan problemas locomotores), las pruebas de estrés con fármacos (dobutamina) o las pruebas de imagen nuclear como el SPECT, pueden ser útiles.

La arteriografía coronaria (coronariografía o cateterismo), es el método de referencia para el diagnóstico de las estenosis coronarias, además de ser útil en el caso de revascularización si es preciso. Al ser una prueba invasiva y con un alto coste, se reserva para los casos en los que los resultados de las pruebas anteriores evidencian enfermedad coronaria importante

y con datos de mal pronóstico. También se utiliza en pacientes con síntomas atípicos, cuando las pruebas no invasivas no resultan concluyentes.

- **Pronóstico**

El pronóstico es muy variable, y va a depender de la extensión de la enfermedad y el daño causado al miocardio. El factor más importante en el pronóstico de la enfermedad es el control de los factores de riesgo cardiovascular.

- **Tratamiento**

La principal medida en estos pacientes es el control de los factores de riesgo cardiovascular, como dejar de fumar, vigilar la hipertensión y la diabetes, y seguir su tratamiento de manera adecuada, así como seguir una dieta baja en colesterol y grasas, alcanzar un peso corporal ideal, y reducir el colesterol hasta obtener un LDL menor de 70 mg/dl.

En cuanto al tratamiento farmacológico, salvo que esté contraindicado, se utilizan los antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetil salicílico, clopidogrel, prasugrel, etc... Además, se recomienda el tratamiento con betabloqueantes, tratamiento sintomático en caso de ángor con nitratos, etc...

Algunos pacientes son también candidatos a tratamientos de revascularización coronaria para resolver la estenosis, que se puede llevar a cabo mediante cirugía cardíaca de derivación (bypass) o angioplastia coronaria (con cateterismo). La elección entre una u otra depende de las características de la enfermedad.²²

- **Cardiopatía isquémica y trasplante pulmonar**

Según algunos estudios, se estima que alrededor de un 10-60% de pacientes con enfermedad pulmonar avanzada presentan datos de enfermedad arterial coronaria (EAC)^{23,24}, de manera que no es infrecuente encontrar esta enfermedad en individuos subsidiarios de TP.^{1,21}

Como hemos comentado al inicio, el trasplante es el último escalón terapéutico en pacientes con enfermedades pulmonares en estadios avanzados, para los que otras alternativas terapéuticas no han obtenido resultados beneficiosos. Además, el tratamiento inmunosupresor parece que podría empeorar la cardiopatía isquémica acelerando la progresión de la arterioesclerosis.

En el documento de consenso para la selección de candidatos a TP de 2014 de la ISHLT, se clasifica la EAC, por un lado, dentro del epígrafe de "Contraindicaciones absolutas" en los casos de *"Enfermedad aterosclerótica no corregida con sospecha o confirmación de una isquemia o disfunción de órganos finales y/o enfermedad coronaria no susceptible de revascularización."*⁹

Sin embargo, existen una serie de especificaciones de manera que, ciertos pacientes, se incluirían dentro del epígrafe de "Contraindicaciones Relativas" y podrían ser candidatos a

TP: *“Carga de enfermedad aterosclerótica suficiente como para situar al candidato a trasplante en riesgo de sufrir una enfermedad de órganos finales después del trasplante de pulmón. Por lo que respecta a la enfermedad coronaria, algunos pacientes serán candidatos a una intervención coronaria percutánea o cirugía de bypass arterial coronario (CBAC) preoperatoriamente o, en algunos casos, una intervención combinada de trasplante de pulmón y CBAC. La evaluación preoperatoria, el tipo de stent coronario utilizado (metálico sin recubrimiento o fármaco-activo) y el grado de enfermedad coronaria que se considera aceptable difieren en los distintos centros de trasplante.”*⁹

Por tanto, el criterio de selección de los pacientes con esta enfermedad que podrían ser receptores de trasplante se basa en el grado de enfermedad arteriosclerótica a partir del cual se considera que el paciente podría estar en riesgo de sufrir una enfermedad de órganos vitales posterior al trasplante, teniendo además en cuenta la carga de otras comorbilidades. Dado el carácter subjetivo de todas estas interpretaciones, existe una gran variabilidad entre los criterios que diferentes centros de TP usan en cuanto al grado de enfermedad considerado aceptable para ser candidato a trasplante.²⁵

En pacientes con EAC, la isquemia y fallo orgánico tienen consecuencias inmediatas, pudiendo dar lugar a infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca o arritmias. Por esta razón, y como se especifica en el documento de la ISHLT, los candidatos a TP con EAC significativa, deben ser sometidos de manera rutinaria a una arteriografía coronaria preoperatoria, que, como se ha comentado, es la técnica diagnóstica *gold-standard* para evaluar el grado de enfermedad coronaria.

Por otro lado, es bien conocido que el tabaquismo supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cardiopatía isquémica, y prácticamente todos los candidatos a TP por EPOC han sido grandes fumadores. Además, algunos estudios sugieren que la situación de respuesta inflamatoria sistémica que presentan los pacientes con EPOC, incluso habiendo abandonado el tabaquismo, supone un factor de riesgo para el desarrollo de arterioesclerosis.

De igual modo, recientes estudios han demostrado que la EPID supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EAC, probablemente también consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica presente en esta enfermedad. Además, una gran proporción de pacientes con EPID han sido también fumadores.

Por todo ello, muchos centros de TP realizan una coronariografía en la mayoría de los candidatos, incluso si no tienen antecedentes de cardiopatía isquémica conocida. En el caso de nuestro centro de referencia, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, se realiza una coronariografía a todos los candidatos a trasplante pulmonar por encima de los 50 años y/o si tienen un consumo acumulado de tabaco de > 10 paquetes-año.

Hasta la fecha, hay poca literatura que proporcione información sobre el efecto de los diferentes grados de EAC en el desarrollo de eventos aterotrombóticos vasculares en la población sometida a TP.²¹

Algunos estudios realizados de manera independiente en diferentes centros han demostrado que la presencia de EAC en receptores de TP no supone un aumento en el número de eventos cardiovasculares perioperatorios, ni tampoco una alteración significativa de la supervivencia. Solo unos pocos han demostrado lo contrario¹.

Chaikriangkrai y colaboradores, compararon la evolución posterior al trasplante de un grupo de 280 pacientes trasplantados de pulmón en un hospital de Houston, dividiéndolos en si presentaban o no EAC, y en caso de presentarla, fueron divididos en si la afectación arterial era mayor o menor de un 50% de la luz, y si habían precisado o no revascularización. Observaron que un 17,14% tenían antes del TP una afectación coronaria significativa, y que un 5,7% tuvieron eventos cardiovasculares tras el TP. Además, aunque la supervivencia fue similar entre los que tenían y no tenían coronariopatía significativa, los pacientes con EAC significativa tuvieron un notable mayor riesgo de eventos cardiovasculares (11% vs 0,6%; $p < 0,001$). Estos resultados apoyan la práctica actual de considerar a ciertos pacientes con EAC y ciertas características específicas como candidatos a TP, aunque asumiendo un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.²¹

Koprivanac y colaboradores describieron hallazgos similares en 2016 en una cohorte de 426 pacientes con TP entre enero de 2005 y julio de 2010 en Cleveland. Un 16,43% tuvieron una EAC significativa, considerada como aquella mayor de 50% de la luz, que precisaron revascularización pretrasplante o concomitantemente en el momento del trasplante. Como era de esperar, los pacientes con EAC significativa tenían mayor edad, eran mayoritariamente varones, tenían más comorbilidades y eran predominantemente pacientes con FPI. La mortalidad intrahospitalaria, el tiempo de estancia en UCI, el tiempo de estancia hospitalaria total, la necesidad de traqueostomía y la incidencia de disfunción primaria del injerto fueron similares entre ambos grupos.²⁵

En la misma línea, un estudio realizado en pacientes trasplantados de pulmón en el Hospital Universitario de San Antonio, Texas, analizó un total de 274 pacientes con TP realizados entre marzo de 2004 y enero de 2015, divididos en si tenían o no EAC, en este caso estratificada en leve (10-29%), moderada (30-49%) y severa (>50%). En este caso, el 42,33% de los pacientes presentaron EAC pretrasplante, siendo estos con mayor frecuencia varones, con historia de mayor tabaquismo, HTA y predominio de EPID. Además, los pacientes con EAC recibieron más frecuentemente trasplante unipulmonar. La supervivencia en global de los pacientes con EAC fue similar que la de los pacientes sin EAC, y además, el número de fallecimientos por causa cardíaca fue también similar entre ambos grupos, sugiriendo que los pacientes con EAC raramente fallecen de causas cardiovasculares tras el trasplante.¹

Por último, y de acuerdo de nuevo con lo expuesto anteriormente, en un estudio retrospectivo publicado por un grupo de profesionales del Duke University Medical Center, en el que se incluyeron 539 pacientes con TP entre enero de 1996 y noviembre de 2010 y que fueron divididos en EAC moderada (32,83%) y no EAC (67,17%), demostraron que el grupo con EAC (que era mayoritariamente masculino, de mayor edad y con IMC más elevado), no tuvo diferencias en la mortalidad y morbilidad perioperatoria con respecto al grupo sin EAC. Sin embargo, el grupo de pacientes con antecedentes de EAC requirió con

más frecuencia procesos de revascularización coronaria (revascularización percutánea: EAC vs No-EAC; 0,3% vs 4,0% / by-pass: EAC vs No-ECA; 0,3% vs 2,3%). Debido a este aumento del riesgo de precisar revascularizaciones postrasplante, estos pacientes con EAC pretrasplante precisan de un seguimiento estrecho para detectar progresión de la enfermedad y así prevenir nuevos eventos cardiovasculares.²⁶

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Basándonos en los conceptos clínicos y epidemiológicos descritos anteriormente, los objetivos que hemos perseguido con la realización de este estudio son los siguientes:

- Estudiar la incidencia y factores de riesgo de EAC pretrasplante en pacientes candidatos a TP en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, ya que supone un hallazgo común entre los candidatos y su grado puede determinar su inclusión o exclusión en el programa de trasplante.
- Evaluar la evolución posterior de los pacientes finalmente trasplantados en función de si en el estudio pretrasplante tenían o no EAC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo, que incluye pacientes con patología respiratoria grave atendidos en la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) entre el 07/01/2016 y el 31/01/2018.

Los datos relacionados con los pacientes y los procedimientos llevados a cabo se obtuvieron mediante revisión de historia clínica, recogidas en la plataforma informática asistencial del Servicio Cántabro de Salud (Altamira).

Según el protocolo de estudio pretrasplante pulmonar del HUMV, todos los pacientes con más de 50 años y/o con un consumo de tabaco acumulado ≥ 10 paquetes-año deben ser estudiados mediante cateterismo cardiaco que evalúe el estado de las arterias coronarias pretrasplante (coronariografía).

De entre toda la cohorte de pacientes estudiados en el periodo descrito, se seleccionaron para el análisis solo los pacientes con coronariografía.

De entre los pacientes a quienes se les evaluaron las arterias coronarias antes del trasplante, se hizo un análisis de sus características pretrasplante, prestando especial atención a los factores de riesgo cardiovascular.

Las variables incluidas en el estudio corresponden a:

1. Variables relacionadas con la situación basal del paciente y su enfermedad pretrasplante: edad; género; peso; talla; IMC; patología respiratoria que condicionó la valoración del trasplante; antecedente de hipertensión arterial sistémica; antecedente de diabetes mellitus (y en caso de estar presente, diferenciando si precisaba de tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina); antecedente de hipercolesterolemia; antecedente de tabaquismo y consumo acumulado de tabaco en caso de haber sido fumadores; función renal medida mediante la cifra de creatinina (expresada en mg/dl) más cercana al cateterismo, así como su filtrado glomerular en la misma analítica; cifra de colesterol (expresada en mg/dl) en analítica más cercana al cateterismo; cifra de VSG en analítica más cercana al cateterismo.
2. Parámetros de función respiratoria: de entre las cuales se analizaron la espirometría [capacidad vital forzada (CVF) expresada en ml y en % con respecto al teórico; volumen espiratorio máximo expulsado en el primer segundo (FEV_1) expresado en ml/seg y % respecto al teórico; cociente entre FEV_1 /CVF (cociente) expresado en %], y la difusión (midiendo la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) expresada en porcentaje, y la difusión ajustada al volumen alveolar (KCO) expresada en porcentaje).
3. Variables relacionadas con el cateterismo cardiaco pretrasplante: llevado a cabo con el objetivo de evidenciar la presencia o ausencia de lesiones coronarias, e incluyendo además variables hemodinámicas de la circulación pulmonar en cuanto a presión de

arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión de aurícula derecha, presión de enclavamiento pulmonar (todas ellas expresadas en mmHg), además del gasto cardiaco (expresado en litros/minuto), índice cardiaco (expresado en litros/minuto/m²) y resistencias vasculares pulmonares (expresado en Unidades Wood).

Los datos hemodinámicos de la circulación pulmonar fueron tomados del cateterismo cardiaco derecho que se realiza de rutina en todos los candidatos a TP, y que se realiza durante el mismo procedimiento de la coronariografía, por lo que la valoración de las arterias coronarias y la hemodinámica pulmonar corresponde siempre a la misma fecha.

Para que los datos analizados fueran lo más cercanos posibles a la fecha del cateterismo cardiaco, se incluyeron solo los datos analíticos y las pruebas de función respiratoria que tuvieran una diferencia de menos de 90 días con respecto a la fecha del cateterismo.

Se hizo seguimiento de aquellos pacientes que finalmente fueron incluidos en lista de espera, y de entre estos, aquellos que finalmente recibieron TP, comparando los resultados del postoperatorio inmediato del trasplante en función de si presentaban o no EAC, en cuanto a tiempo de estancia en UCI, tiempo de estancia hospitalaria y desarrollo de disfunción primaria del injerto. Además, se hizo análisis de supervivencia postrasplante en función de si tenían EAC.

Definiciones:

- Se utilizó la expresión “cateterismo cardiaco izquierdo o coronariografía” al procedimiento dirigido para evaluar las arterias coronarias, y “cateterismo cardiaco derecho” al procedimiento dirigido a la medición de presiones pulmonares.
- Se definió la presencia de lesión coronaria como el hallazgo de alteraciones estructurales presentes en las diferentes arterias coronarias (tronco coronario común, arteria coronaria derecha, arteria descendente anterior y arteria circunfleja), descrito en el cateterismo cardiaco realizado en el estudio pretrasplante.
- Se consideró lesión coronaria severa a aquellas lesiones con afectación > 50% del diámetro de la arteria coronaria.
- Se definió la hipertensión pulmonar como la presencia de una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg medida mediante cateterismo cardiaco derecho de acuerdo con las definiciones de la guía para el diagnóstico y tratamiento de las sociedades europeas de Cardiología y Neumología publicadas en 2015.²⁷
- Se definió la hipertensión pulmonar severa como una PAPm ≥ 45 mmHg.
- Se evaluó la aparición de disfunción primaria del injerto (DPI) según las recomendaciones de la ISHLT en función de la presencia o ausencia de infiltrados pulmonares sugestivos de edema pulmonar, y siendo graduado según el cociente PaO₂/FiO₂. Dicha variable fue evaluada a las 0, 24, 48 y 72 horas postrasplante de acuerdo con las recomendaciones de la ISHLT.²⁸

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 20. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar en aquellas de distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico en aquellas de distribución no normal. Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes.

Se usó la prueba de Smirnov-Kolmogorov para estudiar si las variables cuantitativas continuas tenían una distribución normal o no normal. Para el estudio de la asociación entre una variable cuantitativa de distribución normal y otra cualitativa se utilizó la prueba T-Student, y para el estudio entre variables cuantitativas de distribución no normal con una variable cualitativa se usó la prueba de la U de Mann Whitney. Para el estudio de asociación entre dos variables cualitativas se utilizó la prueba χ^2 . Para el estudio de supervivencia se utilizó la prueba de Log-Rango.

Se consideró una relación estadísticamente significativa un valor $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 261 pacientes en el estudio, de los cuales 182 eran hombres (69,7%) y 79 mujeres (30,3%).

Los grupos de patología de base dentro de los cuales se clasificaron los pacientes y las patologías respiratorias específicas se recogen en las tablas 4 y 5: la EPID representó un 46,0% del total (dentro de la cual el 26,1% presentaba fibrosis pulmonar idiopática), seguida del enfisema (34,5%) (de entre los cuales un 3,8% fueron por déficit de alfa-1-antitripsina). Detrás de estos grupos principales, un 7,3% correspondió a pacientes con bronquiectasias y fibrosis quística, seguido del grupo de “otras enfermedades” con un 5,7%, en el que se incluyeron patologías como la linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans, silicosis o bronquiolitis obliterante. El total de las patologías se representa en las tablas 4 y 5.

Tabla 4		
Grupo de enfermedad de base de toda la serie de candidatos a trasplante		
	N	%
Enfisema	90	34,5
EPID	120	46,0
Bronquiectasias / Fibrosis Quística	19	7,3
HAP	11	4,2
Otros	15	5,7
Re-trasplante	6	2,3
Total	261	100,0

Tabla 5			
Patologías específicas y grupos de enfermedad de toda la serie de candidatos a trasplante			
		N	%
Enfisema	EPOC	80	30,7
	Déficit de alfa-1 antitripsina	10	3,8
EPID	Fibrosis pulmonar idiopática	68	26,1
	Neumonitis por hipersensibilidad crónica	13	5,0
	Fibrosis pulmonar de otra causa	16	6,1

	NINE	6	2,3
	EPID secundaria a enfermedades reumatológicas	16	6,1
	Síndrome de Hermansky Pudlak	1	0,4
Hipertensión pulmonar	Hipertensión pulmonar primaria	4	1,5
	HAP secundaria a esclerosis sistémica	2	0,8
	HAP secundaria a Lupus	1	0,4
	Arteritis de Takayasu	1	0,4
	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva	3	1,1
Bronquiectasias	Fibrosis quística	16	6,1
	Bronquiectasias de otra causa	2	0,8
	Bronquiectasias secundarias a inmunodeficiencia común variable	1	0,4
Otros	Linfangioleiomiomatosis	1	0,4
	Histiocitosis de Células de Langerhans	4	1,5
	Bronquiolitis obliterante	2	0,8
	Silicosis	8	3,1
Re-trasplante	Re-trasplante pulmonar por bronquiolitis obliterante	4	1,6
	Re-trasplante pulmonar por recidiva de la enfermedad de base	1	0,4
	Re-trasplante pulmonar por síndrome restrictivo del injerto	1	0,4
	Total	261	100,0

Análisis de los pacientes con cateterismo cardiaco

De los 261 pacientes valorados como candidatos a TP e incluidos en el estudio inicialmente, se llevó a cabo una coronariografía en 203 de ellos (77,8%). El análisis que se describe a continuación corresponde a esos 203 pacientes, y dentro los cuales 157 eran hombres (77,3%) y 46 (22,7%) mujeres.

Dentro de este subgrupo de pacientes, de nuevo la EPID fue la patología de base predominante (49,8%) (y dentro de la misma también la fibrosis pulmonar idiopática fue la más frecuente con un 30,0%), seguido por la EPOC (40,4%), el grupo de “otras enfermedades” (5,4%) y la hipertensión pulmonar (2,5%). Las tablas 6 y 7 describen las características de los pacientes con cateterismo cardiaco izquierdo para evaluar las arterias coronarias.

Tabla 6		
Grupo de enfermedad de base en los pacientes con coronariografía		
	N	%
Enfisema	82	40,4
EPID	101	49,8
Bronquiectasias / Fibrosis Quística	1	0,5
HAP	5	2,5
Otros	11	5,4
Re-Trasplante	3	1,5
Total	203	100,0

Tabla 7			
Patologías por grupos de enfermedad en los que tienen coronariografía			
		N	%
Enfisema	EPOC	76	37,4
	Déficit de alfa-1 antitripsina	6	3,0
EPID	Fibrosis pulmonar idiopática	61	30,0
	Neumonitis por hipersensibilidad crónica	11	5,4
	Fibrosis pulmonar de otra causa	13	6,4
	NINE	3	1,5

	EPID secundaria a enfermedades reumatológicas	13	6,4
Hipertensión pulmonar	Hipertensión pulmonar primaria	2	1,0
	Esclerodermia con HAP	1	0,5
	HAP secundaria a Lupus	1	0,5
	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva	1	0,5
Bronquiectasias	Bronquiectasias de otra causa	1	0,5
Otros	Linfangioleiomiomatosis	1	0,5
	Histiocitosis de Células de Langerhans	2	1
	Silicosis	8	3,9
Re-trasplante	Re-trasplante pulmonar por bronquiolitis obliterante	3	1,5
Total		203	100,0

En la tabla 8 se muestran las diferencias entre los grupos de patología de base en el total de los candidatos a trasplante y el grupo con coronariografía.

Tabla 8				
Comparativa de los grupos de patología del total de la serie y solos los que tienen coronariografía				
	Toda la serie		Solo los que tienen cateterismo izquierdo	
	N	%	N	%
Enfisema	90	34,5	82	40,4
EPID	120	46,0	101	49,8
Bronquiectasias / Fibrosis Quística	19	7,3	1	0,5
HAP	11	4,2	5	2,5
Otros	15	5,7	11	5,4
Re-Trasplante	6	2,3	3	1,5
Total	261	100,0	203	100,0

Características de los pacientes

En cuanto a las características de los candidatos a trasplante dentro de este grupo de análisis (pacientes con coronariografía), tuvieron una media de edad de $59,26 \pm 4,67$ años, un peso medio de $73,05 \pm 12,77$ kg, y una talla media de $166,89 \pm 8,19$ cm. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de $26,13 \pm 3,54$ kg/m².

Un 89,2% eran exfumadores, con un consumo medio total de 38 (21 – 56,5) paquetes-año, frente a tan solo un 10,8% de pacientes que no habían fumado nunca, siendo el tabaco el principal factor de riesgo cardiovascular encontrado en nuestra población. Por otro lado, un 21,7% estaban diagnosticados de hipertensión arterial (HTA), y un 12,4 % de Diabetes Mellitus (DM), estando la mayor parte de ellos en tratamiento con antidiabéticos orales (9,4%), seguido de insulina (2,0%) y tan solo un 1% sin tratamiento. Por último, un 35% de ellos estaban diagnosticados de hipercolesterolemia con unos niveles de colesterol de $196,13 \pm 37,03$ mg/dl.

Respecto a la función renal, un 80,8% de los pacientes presentaba un estadio 1 de función renal con un filtrado glomerular >90 ml/minuto/1,73 m².

Además, 107 pacientes (52,7%) tenían hipertensión pulmonar medida por cateterismo cardiaco derecho, siendo los valores obtenidos de PAP sistólica: 40 (35 – 46) mmHg; PAP diastólica: 16 (12 – 20) mmHg; PAP media: 25 (20 – 29) mmHg; PCP: $11,9 \pm 3,86$ mmHg; PAD: 7 (5 – 10) mmHg; gasto cardiaco: $5,32 \pm 1,24$ litros/minuto; índice cardiaco: $2,88 \pm 0,75$ litros/minuto/m²; y resistencias vasculares pulmonares: 2,4 (1,69 – 3,55) Unidades Wood.

La tabla 9 resume las características basales de los candidatos a TP en su totalidad y diferenciando por subgrupos.

Tabla 9 Características basales de los pacientes candidatos a TP con coronariografía									
	Todos	Hombre	Mujer	EPOC	EPID	BQ	HAP	Otros	Re-Tx
N	203	157	46	82	101	1	5	11	3
N (%)	100%	77,3	22,7	40,4	49,8	0,5	2,5	5,4	1,5
Edad (años)	$59,26 \pm 4,67$	$59,91 \pm 4,05$	$56,95 \pm 5,87$	$59,56 \pm 4,16$	$59,36 \pm 4,82$	58,23	$53,64 \pm 7,63$	$58,10 \pm 5,39$	$59,92 \pm 2,23$
Peso (kgs)	$73,05 \pm 12,77$	$76,23 \pm 11,24$	$62,47 \pm 11,94$	$71,38 \pm 12,30$	$76,19 \pm 12,47$	90	$55,58 \pm 8,64$	$64,96 \pm 9,10$	$66,03 \pm 6,95$
Talla (cms)	$166,89 \pm 8,19$	$62,47 \pm 11,94$	$158,47 \pm 7,62$	$166,94 \pm 8,03$	$167,41 \pm 8,41$	170	$157 \pm 7,54$	$165,1 \pm 6,04$	$170 \pm 5,56$
IMC (kg/m²)	$26,13 \pm 3,54$	$26,55 \pm 3,39$	$24,74 \pm 3,73$	$25,55 \pm 3,56$	$27,09 \pm 3,32$	31,14	$22,63 \pm 3,78$	$23,75 \pm 2,08$	$22,76 \pm 0,95$
HTA (%)	21,7	26,1	6,5	20,7	21,8	100	0	18,2	66,7
Hipercolesterolemia (%)	35	38,2	23,9	26,8	40,6	0	20	45,5	66,7

Diabetes (%)									
- ADO's	9,4	10,8	4,3	8,5	8,9	0	0	27,3	0
- Insulina	2	2,5	0	0	3	0	0	9,1	0
- Sin tto.	1	1,3	0	0	2	0	0	0	0
Tabaquismo (%)	89,2	93	76,1	97,6	88,1	0	20	63,6	66,7
Consumo acumulado de tabaco (paq-año)	38 (21 – 56,5)	40 (24,5-60)	30 (15-45)	45 (37,25-60)	30 (30-40)	-	10	22,5 (15-43,75)	20
Creatinina (mg/dl)	0,78 ± 0,19	0,81 ± 0,19	0,65 ± 0,17	0,73 ± 0,21	0,81 ± 0,16	0,51	0,77 ± 0,20	0,78 ± 0,18	1,13 ± 0,30
Colesterol (mg/dl)	196,13 ± 37,03	195,73 ± 37,45	197,51 ± 35,96	193,05 ± 39,91	199,30 ± 35,04	184	198,2 ± 44,01	179,81 ± 30,05	229,33 ± 30,07
VSG (mm)	15,5 (7 – 25)	14 (7-23)	22 (10-38)	12 (4-23,5)	17 (10-24)	43	23,5 (7,75-35,5)	18,5 (3,75-86,25)	10
Lesiones coronarias (%)	24,1	26,8	15,2	19,5	30,7	0	0	18,2	0
Hipertensión pulmonar (%)	52,7	51	58,7	62,2	40,6	0	100	63,6	100

(IMC = índice de masa corporal; HTA = hipertensión arterial; VSG = velocidad de sedimentación globular; ADO's= antidiabéticos orales).

Resultados del cateterismo

En lo referente al propio cateterismo cardiaco izquierdo, un total de 49 pacientes (24,1%) tuvieron lesiones coronarias, la mayor parte de ellos (55,1%) con una lesión única (tabla 10).

Tabla 10				
Características de las lesiones coronarias de los pacientes con coronariografía				
		% de pacientes		
Nº de arterias lesionadas	1	55,1%		
	2	24,5%		
	3	10,2%		
	4	2,0%		
	No especificado	8,2%		
Grado de lesión	<50%	4,2%		
	>50%	16,3%		
	No especificado	79,6%		
Stent	Sí precisó	42,9%	1 stent	66,7%
			2 stent	23,8%
			3 stent	9,5%
	No precisó	57,1%		

Factores relacionados con la presencia de lesiones coronarias

De entre todas las variables estudiadas se observó que el grupo de pacientes con presencia de lesiones coronarias en el cateterismo cardiaco (ver tabla 11) tenía una significativa mayor incidencia de diabetes mellitus (26,5% vs 7,8%; $p=0,001$) (figura 5), hipercolesterolemia (55,1% vs 28,6%; $p=0,001$) (figura 6) y antecedentes de tabaquismo (98% vs 86,4%; $p=0,014$) (figura 7). Sin embargo, el grupo de pacientes con EAC presentaron una incidencia menor de hipertensión pulmonar (figura 8).

A pesar de que el antecedente de tabaquismo sí que se asoció a la mayor presencia de lesiones coronarias, el consumo acumulado de tabaco no fue diferente entre ambos grupos ($p=0,152$) (figura 9). Ni el índice de masa corporal ($p=0,257$) (figura 10), ni el antecedente de HTA sistémica ($p=0,064$), ni el género ($p=0,076$) (figura 11), ni la edad ($p=0,178$) (figura 12) fueron diferentes entre los pacientes con o sin EAC.

A pesar de que el antecedente de hipercolesterolemia sí que se asoció a una mayor incidencia de lesiones coronarias, no hubo diferencias en las cifras de colesterol entre ambos grupos ($p=0,157$) (figura 13).

Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a las cifras de función renal medidas por creatinina ($p=0,889$), ni en la VSG ($p=0,063$). Tampoco hubo diferencias entre ambos grupos en lo que respecta al grupo de patología de base que condicionó la valoración del trasplante ($p=0,060$) prestando atención a los dos grupos más frecuentes (EPOC y EPID) (figura 14).

Tabla 11
Características y sus diferencias de los pacientes con EAC vs sin EAC

	Sí lesiones coronarias	No lesiones coronarias	<i>p</i>
Edad	60,04 ± 4,20	59,00 ± 4,79	0,178
Género (Hombre/Mujer) (%)	26,8/15,2	73,2 / 84,8	0,076
Peso (kgs)	74,52 ± 12,04	72,58 ± 13,00	0,360
Talla (cms)	166,92 ± 7,67	166,88 ± 8,38	0,977
IMC (kg/m ²)	26,64 ± 3,19	25,97 ± 3,64	0,257
HTA (%)	30,6	18,8	0,064
Diabetes (%)	26,5	7,8	0,001
Hipercolesterolemia (%)	55,1	28,6	0,001
Tabaquismo (%)	98	86,4	0,014
Consumo acumulado de tabaco (paq-año)	40 (23,75-60)	35 (20-50)	0,152
Colesterol (mg/dl)	189,31 ± 44,49	198,28 ± 34,24	0,157
Creatinina (mg/dl)	0,78 ± 0,17	0,78 ± 0,20	0,889
VSG (mm)	21,5 (10,75-28)	14 (6-24)	0,063
Hipertensión pulmonar (%)	40,8	56,5	0,040
PAP sistólica (mmHg)	38 (33,5-45)	40 (35-46,25)	0,077
PAP diastólica (mmHg)	15 (12-20)	16 (12-20)	0,197
PAP media (mmHg)	24 (20-28)	25 (21-29)	0,104
PAD (mmHg)	7 (5-10)	7 (5-10)	0,799
PCP (mmHg)	11,14 ± 3,66	12,15 ± 3,90	0,112
Gasto cardiaco (litros/minuto)	5,48 ± 1,36	5,26 ± 1,19	0,290
Índice Cardiaco (litros/minuto/m ²)	2,75 ± 0,65	2,93 ± 0,78	0,247
Resistencias pulmonares (Unidades Wood)	2,2 (1,4-3,56)	2,5 (1,8-3,55)	0,218
EPOC / EPID (%)	19,5/30,7	80,5/69,3	0,060

PAP = presión arterial pulmonar; PCP = presión capilar pulmonar; PAD = presión de aurícula derecha; RVP = resistencias vasculares pulmonares).

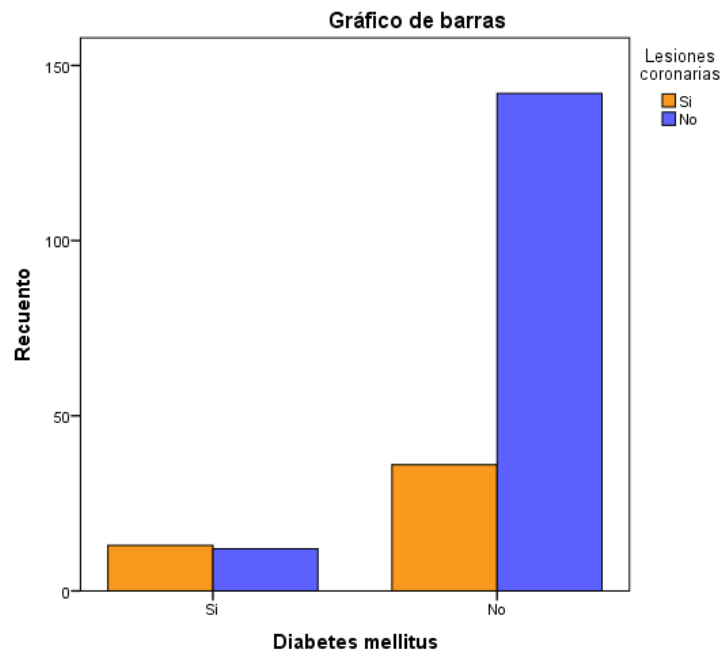


Figura 5. Mayor proporción de pacientes con lesiones coronarias entre los pacientes con antecedente de Diabetes Mellitus con respecto a los pacientes sin antecedente de Diabetes Mellitus ($p=0,001$).

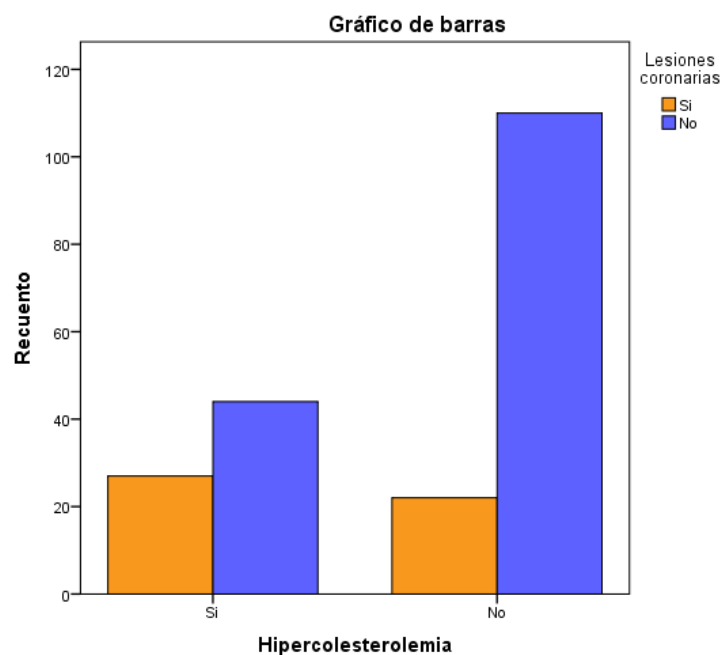


Figura 6. Mayor proporción de pacientes con lesiones coronarias entre los pacientes con antecedente de hipercolesterolemia con respecto a los pacientes sin hipercolesterolemia ($p=0,001$).

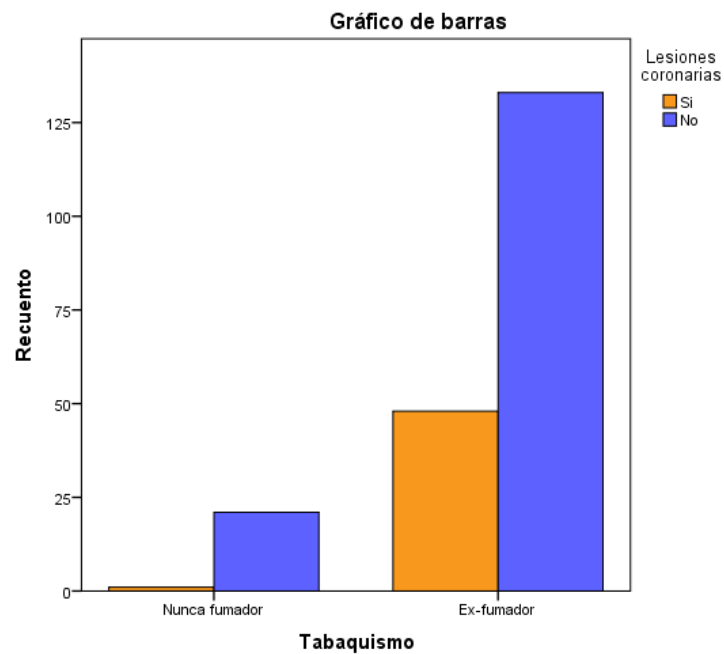


Figura 7. Mayor proporción de pacientes con lesiones coronarias entre los exfumadores respecto a los nunca fumadores ($p=0,014$).

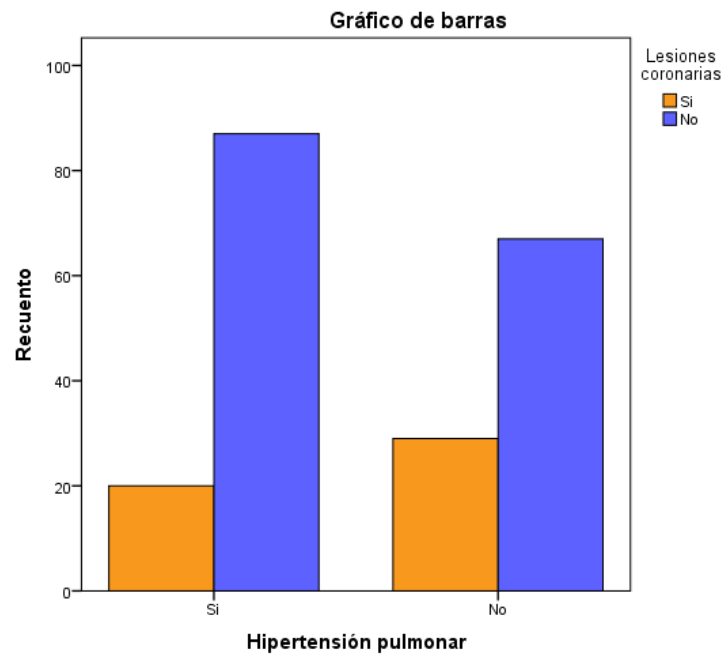


Figura 8. Menor proporción de pacientes con hipertensión pulmonar entre los pacientes con antecedente de lesiones coronarias ($p=0,040$).

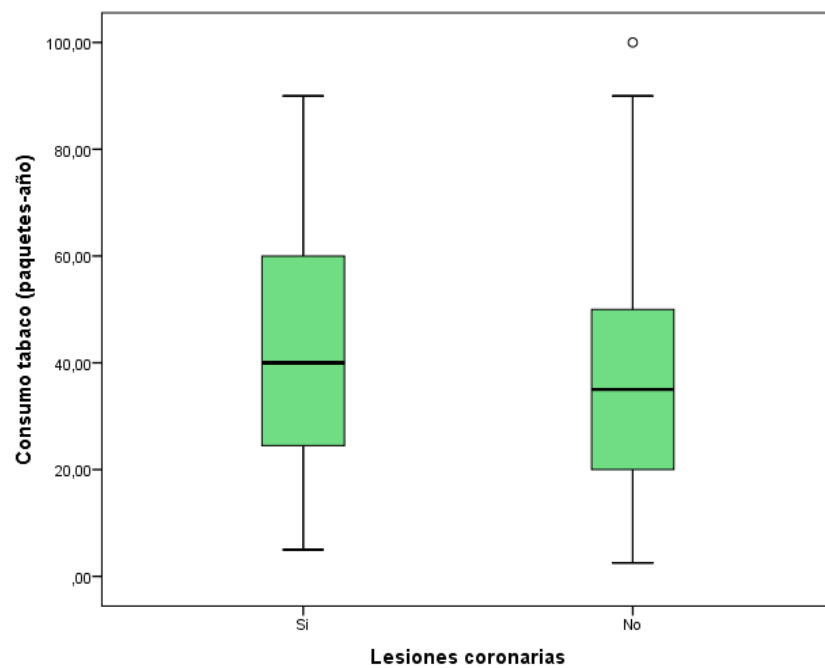


Figura 9. No diferencias en cuanto al consumo de tabaco acumulado entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,152$).

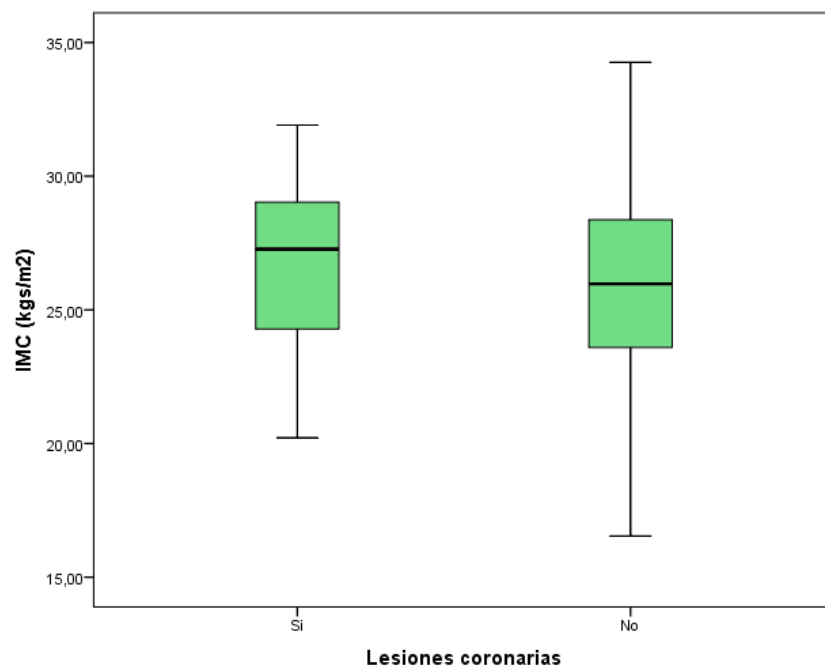


Figura 10. No diferencias de IMC entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,257$).

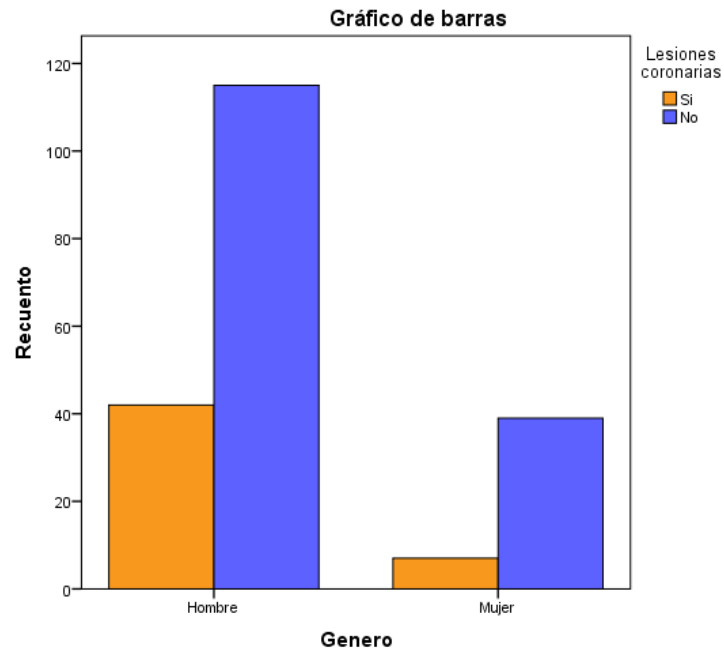


Figura 11. No diferencias en las proporciones de género entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,076$).

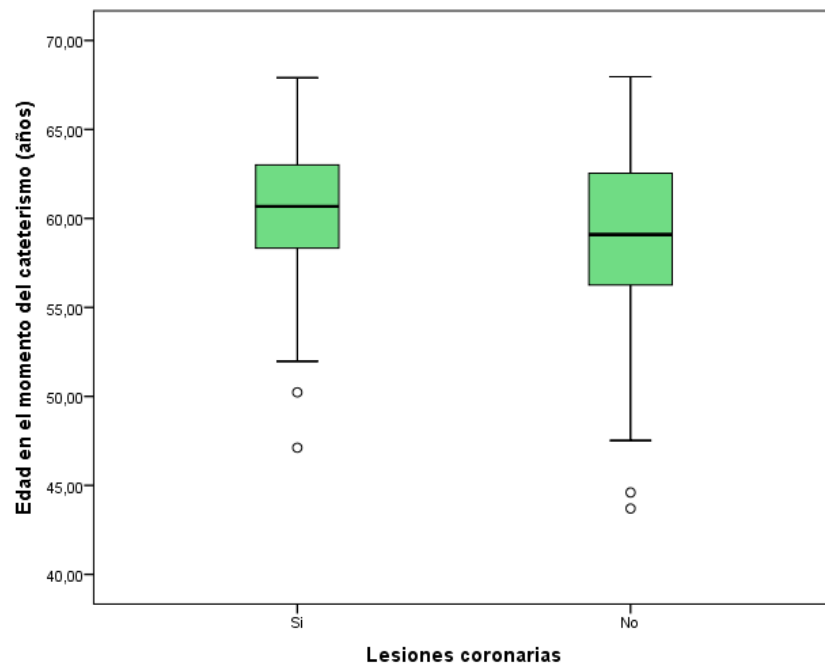


Figura 12. No diferencias de edad entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,178$).

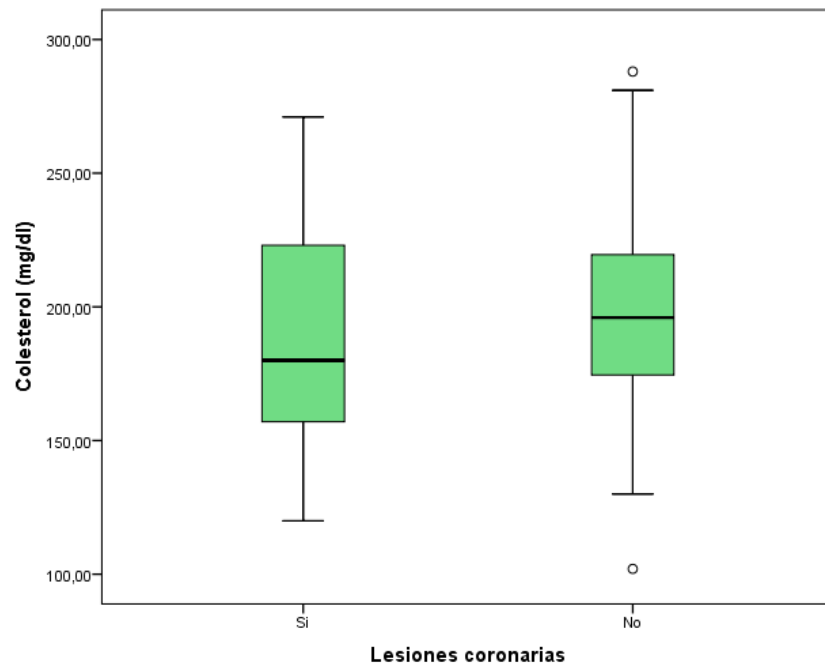


Figura 13. No diferencias en cuanto a la cifra de colesterol entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,157$).

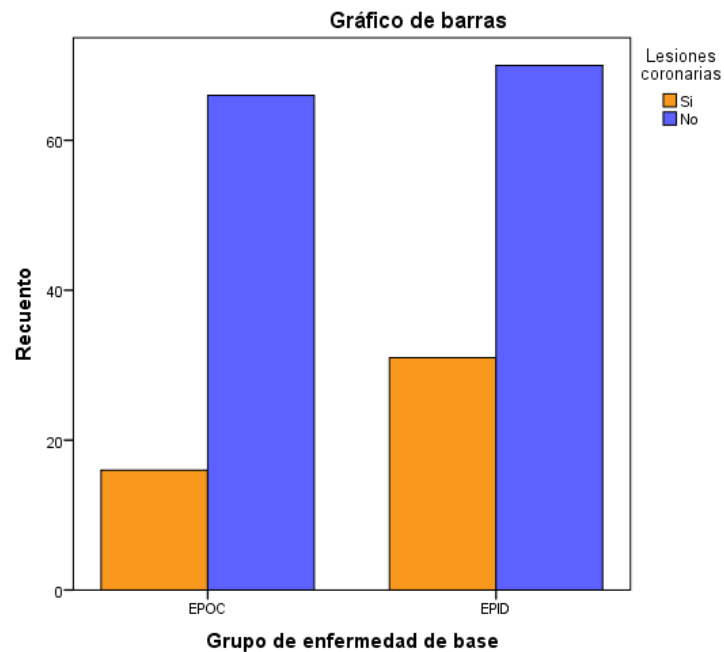


Figura 14. No diferencias entre las proporciones de EPOC y EPID entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,060$).

Resultados de las pruebas de función respiratoria

En el análisis de las pruebas de función respiratoria, en los pacientes con EPID se analizó la CVF y la difusión (puesto que son los parámetros de especial interés en la evaluación funcional de este grupo de enfermedades), mientras que en los pacientes con EPOC se analizó el FEV₁ y la difusión (por el mismo motivo).

Entre las EPID (patología más frecuente en la serie), no hubo diferencias en la aparición de lesiones coronarias en función de la CVF expresado en ml o en %, ni de la DLCO, ni en la KCO (tabla 12).

Tabla 12				
Diferencias en las pruebas de función respiratoria en pacientes con EPID en función de si presentaban o no lesiones coronarias				
	Todos	Sí lesiones coronarias	No lesiones coronarias	p
CVF (ml)	2263,76 ± 794,31	2306,33 ± 750,86	2245,24 ± 817,11	0,727
CVF (%)	58,6 (48,6-73,7)	59,2 (48,15-74,1)	58,6 (49,65-72,4)	0,888
DLCO (%)	25,25 ± 11,67	23,52 ± 7,61	25,97 ± 12,99	0,434
KCO (%)	51,40 ± 18,92	48,43 ± 14,74	52,73 ± 20,52	0,369

CVF = capacidad vital forzada; DLCO = capacidad de difusión de CO libre; KCO = capacidad de difusión por unidad de volumen pulmonar.

Entre los pacientes con EPOC, tampoco hubo diferencias en la aparición de lesiones coronarias en función del FEV₁ expresado en ml/seg o en %, ni de la DLCO, ni de la KCO (tabla 13).

Tabla 13				
Diferencias en las pruebas de función respiratoria en pacientes con EPOC en función de si presentaban o no lesiones coronarias				
	Todos	Sí lesiones coronarias	No lesiones coronarias	p
FEV₁ (ml/seg)	700 (560-885)	745 (570-890)	700 (550-880)	0,740
FEV₁ (%)	24,4 (20,3-29,45)	27 (20,85-29,82)	24,3 (20,1-29,45)	0,577
DLCO (%)	22,25 (16,87-30,32)	21 (15,5-29,8)	22,5 (17,6-31,9)	0,800
KCO (%)	39,94 ± 15,92	36,2 ± 10,68	41,41 ± 17,50	0,364

FEV₁ = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, DLCO = capacidad de difusión de CO libre; KCO = capacidad de difusión por unidad de volumen pulmonar.

Inclusión en lista de espera y trasplante pulmonar

De los 203 pacientes con coronariografía sobre los que se realizó el análisis, 111 de ellos (54,7%) fueron finalmente incluidos en lista de espera para trasplante, y 86 (42,4%) fueron finalmente trasplantados de pulmón en el periodo de seguimiento.

Dentro del grupo de los 49 pacientes en los que se evidenciaron lesiones coronarias en el cateterismo pretrasplante, 20 (40,8%) llegaron a entrar en lista de espera para TP, y 13 de ellos (26,5%) recibieron TP, mientras que 29 (59,2%) no se llegaron a incluir en lista de espera (figura 15).

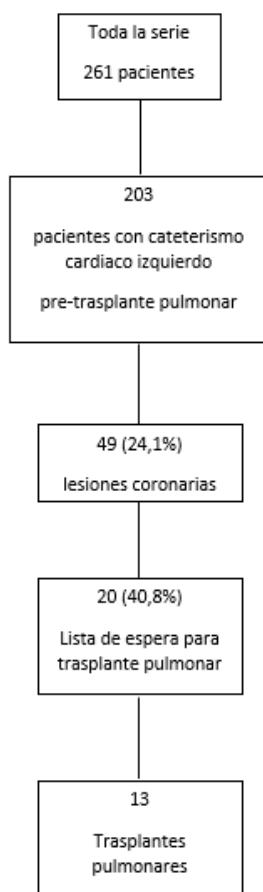


Figura 15. Diagrama resumen de los pacientes estudiados como candidatos a trasplante pulmonar, aquellos que tienen coronariografía, y de entre estos, los que tienen lesiones coronarias y finalmente son considerados para TP, y los que finalmente acaban recibiendo TP.

No hubo diferencias significativas en los indicadores postrasplante entre aquellos que se trasplantaron con lesiones coronarias y los que se trasplantaron sin lesiones coronarias (tabla 14) (figuras 16, 17 y 18).

Tabla 14 Indicadores postrasplante entre los pacientes con o sin EAC				
	Todos	Sí lesiones coronarias	No lesiones coronarias	p
Edad en el momento del trasplante	59,77 ± 5,28	62,05 ± 3,69	59,35 ± 5,43	0,090
Días IOT	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-3)	0,134
Días estancia en UCI	5 (3-7)	4 (3-4,5)	5 (3-7,75)	0,056
Días de estancia hospitalaria	25 (22,25-29,5)	25 (23,5-28)	25 (22-30)	0,953
DPI (%)	29,1	7,7	32,9	0,058

IOT = intubación orotraqueal; UCI = unidad de cuidados intensivos; DPI = disfunción primaria del injerto.

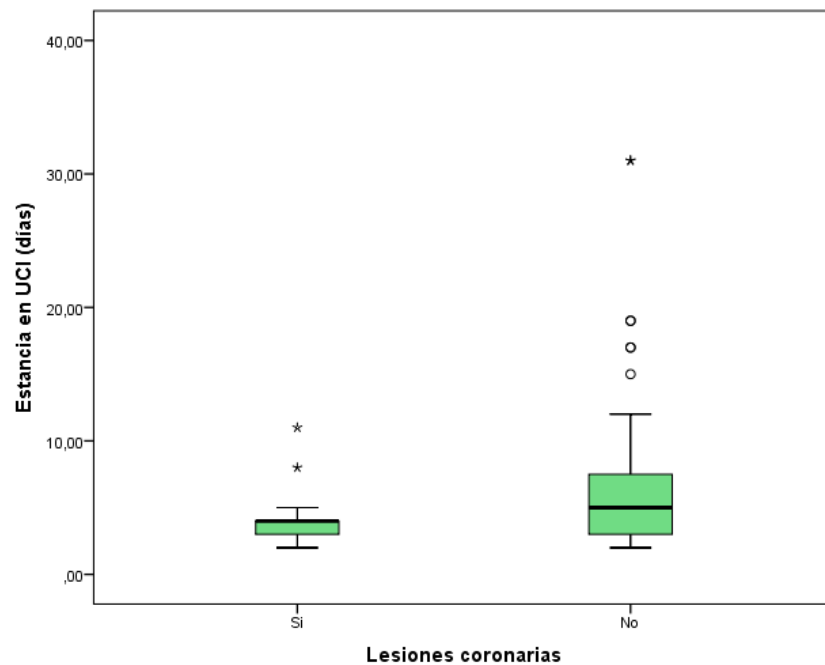


Figura 16. No diferencias en cuanto a los días de estancia en UCI entre los pacientes con o sin lesiones coronarias (p=0,056).

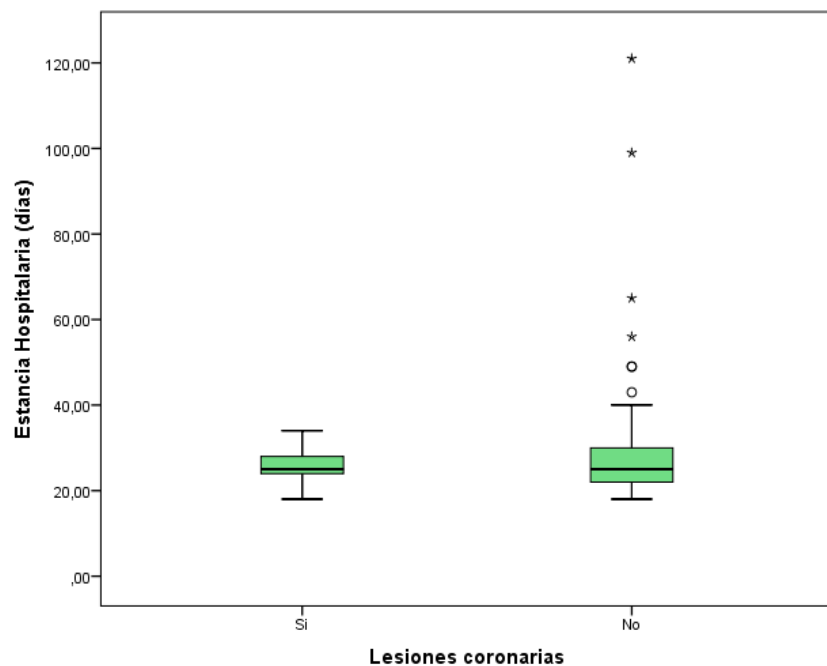


Figura 17. No diferencias en cuanto a los días de estancia hospitalaria entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,056$).

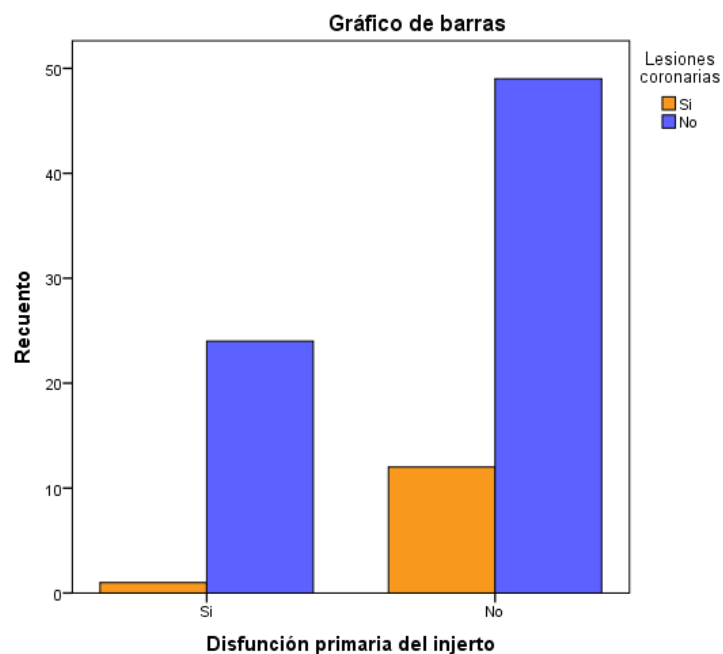


Figura 18. No diferencias en cuanto a la proporción de disfunción primaria del injerto entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,058$).

Análisis de supervivencia

No hubo diferencias en la supervivencia postrasplante entre aquellos que presentaban lesiones coronarias pretrasplante y los que no las presentaban ($p=0,254$) (figura 19).

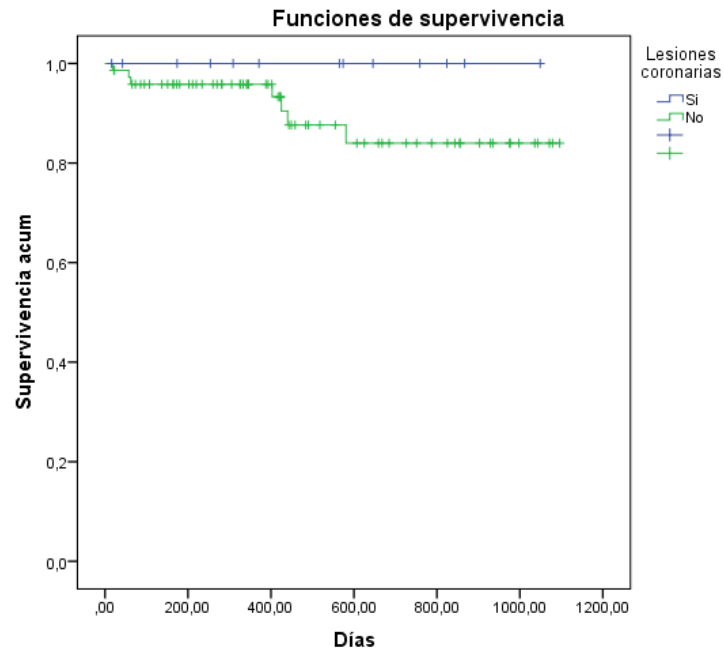


Figura 19. No diferencias en la supervivencia entre los pacientes con o sin lesiones coronarias ($p=0,254$).

DISCUSIÓN

A la vista de los resultados de nuestro estudio se puede concluir que la incidencia de lesiones coronarias en pacientes con patología respiratoria avanzada es elevada, con un 24,1% de lesiones coronarias en los pacientes estudiados. Además, de acuerdo con la hipótesis inicial y con lo descrito en la bibliografía, existe una relación entre la presencia de lesiones coronarias y algunos factores de riesgo cardiovascular, como son la diabetes mellitus, el antecedente de hipercolesterolemia y el antecedente de tabaquismo, no existiendo en nuestra serie una relación con el antecedente de HTA sistémica, la edad, el género o la insuficiencia renal.

En el estudio de *Makey* y colaboradores de 2018¹, la edad y el género, a pesar de ser diferentes entre el grupo de pacientes con EAC y sin ella, no fueron agentes causantes significativos de la aparición de lesiones coronarias en candidatos a trasplante, como ocurre en nuestra serie de pacientes. En su serie, el antecedente de HTA sistémica y el tabaquismo sí que resultaron ser agentes causales significativos. En nuestra serie, de igual manera el antecedente de tabaquismo resultó ser un factor claramente relacionado con la aparición de lesiones coronarias. Sin embargo, el antecedente de HTA sistémica no alcanzó la significación estadística, aunque se aproximó a la misma con un claro predominio entre los pacientes con lesiones coronarias (30,6% vs 18,8%; $p=0,064$).

A pesar de que el antecedente de tabaquismo sí que se relacionaba con la presencia de lesiones coronarias, el consumo acumulado de tabaco no se relacionó con la presencia de lesiones coronarias. De este dato se podría deducir que cualquier consumo de tabaco, sea de la intensidad que sea, es perjudicial para la salud en cuanto a la probabilidad de desarrollar EAC.

En el estudio de 2016 de *Chaikriangkrai*²¹, un análisis multivariable demostró que el género masculino y la presencia de dislipemia estaban asociados de manera independiente a la presencia de estenosis coronaria subclínica $\geq 50\%$. De igual manera en nuestra serie, el antecedente de hipercolesterolemia también demostró una relación de mayor incidencia de EAC, al igual que ocurrió con la presencia de diabetes mellitus.

Aunque el antecedente de hipercolesterolemia se relacionó con la EAC, no hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a las cifras de colesterol. Este hallazgo podría explicarse por el hecho de que los pacientes con diagnóstico previo de hipercolesterolemia tenían en su mayoría tratamiento hipolipemiante, por lo que la cifra de colesterol registrada, similar a la de pacientes sin lesiones coronarias, estaría bajo la influencia del tratamiento hipolipemiante. Cabría esperar, por tanto, que en ausencia de tratamiento hipolipemiante, dichas cifras de colesterol en el grupo de pacientes con lesiones coronarias fueran más elevadas.

Aunque no hay referencias en la bibliografía al respecto, a pesar de que cabría esperar que los pacientes con peor estatus funcional medido por pruebas de función respiratoria podrían tener mayor riesgo de EAC, no hubo diferencias entre los pacientes con o sin lesiones coronarias y el grado de deterioro funcional medido por FEV₁ y difusión en los pacientes con EPOC, y medido por CVF y difusión en los pacientes con EPID. Probablemente, esta ausencia de diferencias entre ambos grupos pueda explicarse por el hecho de que todos los pacientes incluidos eran pacientes con enfermedades en estadio muy avanzado de su enfermedad, siendo esta además intratable, y por ende, candidatos a TP.

Por otro lado, aunque se ha descrito que la EPID supone un factor de riesgo cardiovascular independiente, en nuestra cohorte de pacientes no hubo diferencias en la incidencia de lesiones coronarias entre pacientes con EPOC y EPID (que fueron los principales grupos de candidatos a TP).

Cabe destacar el hecho de que, en nuestra serie de pacientes estudiada, existe un predominio de EPOC y EPID, con escasa representatividad de otros grupos. Por ejemplo, tan solo se incluyó un paciente con bronquiectasias de edad avanzada (58 años), ya que la mayoría de los candidatos a TP por fibrosis quística son menores de 40 años y sin antecedentes de tabaquismo, y por lo tanto no candidatos según nuestro protocolo a la realización de coronariografía pretrasplante.

En el estudio de *Makey et al.*¹ se sugería que la presencia de arteriopatía coronaria en pacientes trasplantados no supone una causa de complicaciones o muerte postrasplante mayor que la existente en pacientes sin EAC, aunque sí pudiera constituir un marcador de reducción de la supervivencia a largo plazo. En el estudio de *Chaikriangkrai et al.*²¹ no hubo diferencias significativas en la estancia hospitalaria postoperatoria y en la supervivencia entre los pacientes con EAC y aquellos que no tenían, así como entre aquellos individuos con estenosis coronaria subclínica $\geq 50\%$ y los que habían sido sometidos a revascularización previa, por lo que se concluía que los pacientes con arteriopatía coronaria cuidadosamente seleccionados podían sobrellevar de manera exitosa un TP sin un aumento del riesgo de muerte. Sin embargo, en su caso sí tuvieron un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares no letales secundarios a esta patología. En el estudio de *Koprivanac et al.* de 2016²⁵, se dividió a los pacientes candidatos a TP en tres grupos: individuos con arteriopatía coronaria, sin arteriopatía coronaria y alto riesgo; y sin arteriopatía coronaria con bajo riesgo. En el grupo de pacientes sin coronariopatía pero de alto riesgo, la supervivencia era indistinguible a la de aquellos pacientes con coronariopatía que habían sido sometidos a cateterismo y se habían revascularizado. Tampoco había diferencias respecto al número de rechazos o disfunciones primarias del injerto entre ambos grupos.

De igual manera que se describe en la bibliografía previamente descrita, algunos marcadores de evolución postrasplante como el tiempo de intubación orotraqueal, el tiempo de estancia en cuidados intensivos, el tiempo de estancia hospitalaria o la aparición de disfunción primaria del injerto, fue similar entre los pacientes con o sin EAC. Además, tampoco hubo diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. Sin embargo, es importante destacar que tan solo 20 (40,8%) de los pacientes que tenían lesiones coronarias en el estudio pretrasplante fueron incluidos en lista de espera. Es decir, que la mayoría de

los pacientes con EAC fueron desestimados finalmente para la realización de TP, y probablemente esos 20 pacientes incluidos son aquellos que aun teniendo EAC, esta probablemente fuera leve y revascularizada, y además en ausencia de otros factores de riesgo. Es decir, probablemente esos 20 pacientes finalmente incluidos en lista de espera estaban cuidadosamente seleccionados para trasplante en ausencia de otras comorbilidades. Aunque no hubo diferencias en la supervivencia a largo plazo, es importante destacar que es un grupo de pacientes con un corto periodo de seguimiento (3 años postrasplante), por lo que todavía no es posible obtener resultados concluyentes hasta no alcanzar un periodo de seguimiento de al menos 5 años. Además, a diferencia del estudio de Chaikriangkrai, en nuestra serie no se recogieron los eventos cardiovasculares no letales en el seguimiento.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: en primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, con los diferentes sesgos que ello puede conllevar; no se recogieron los tratamientos hipolipemiantes en aquellos con antecedente de hipercolesterolemia, ni las cifras de colesterol antes del inicio de dicho tratamiento; no se recogieron otras variables analíticas potencialmente relacionadas con el riesgo cardiovascular, como la ecografía de las arterias carótidas, la hemoglobina glicosilada en los diabéticos, o la PCR como marcador de inflamación sistémica; existe un predominio de representación de EPOC y EPID, con escasa representación de otros grupos de patologías como bronquiectasias, hipertensión pulmonar primaria o re-trasplantes; no se recogieron los motivos de exclusión de los pacientes con EAC no incluidos en lista de espera para TP; de entre los pacientes con EAC y trasplantados, no se recogió la incidencia de rechazos ni la incidencia de eventos cardiovasculares no letales.

CONCLUSIÓN

La enfermedad arterial coronaria es frecuente en los pacientes con patología respiratoria avanzada candidatos a TP, y se relaciona con los antecedentes de tabaquismo, hipercolesterolemia y diabetes mellitus. Los pacientes con EAC tienen los mismos resultados postrasplante en cuanto evolución postoperatoria inmediata y supervivencia, siempre y cuando se haga una cuidadosa selección de estos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ian A. Makey, MD Jinwen Sui, BS Charles Huynh, BS Nitin Das, MD Mathew Thomas, MD, MBBS Scott Johnson M. CAD and Lung Trasplant-Lung Transplant Patients With Coronary Artery Disease Rarely Die of Cardiac Causes. *Mayo Found Med Educ Res.* 2018;18.
2. Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, Walker GR Jr. Lung homotransplantation in man. *Jama.* 1963;(186):1065-1074.
3. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982; 306(10):557-64.
4. Yusen RD, Edwards LB, Dipchand AI et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heartlung transplant report-2016; Focus theme: primary diagnostic indications for transplant. *J Hear Lung Transpl* 2016;35(10):1170-84.
5. Gadre S, Turowski J, Budev M. Overview of Lung Transplantation, Heart-Lung Transplantation, Liver-Lung Transplantation, and Combined Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Lung Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38(4):623-640. doi:10.1016/j.ccm.2017.07.004
6. Memoria de actividad de donación y trasplante en España 2018.
7. Memoria de actividad de donación y trasplante pulmonar en España 2018.
8. Hernández Laporta R, Gámez García P. Trasplante Pulmonar. (Monografías Neumomadrid, volumen XX ed.); 2012. http://www.neumomadrid.org/descargas/monog_trasplante_pulmonar.pdf.
9. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. Documento de consenso para la selección de los candidatos a trasplante de pulmón: 2014 — Una actualización del Consejo de Trasplante de Pulmón de la International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2015;34.
10. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006. 2006;25: 745-55.
11. Yusen RD, Shearon TH, Qian Y et al. Lung transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transpl.* 2010;10(4 Pt 2).
12. Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12): 39.

13. *Shitrit D, Amital A, Peled N et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. Clin Transpl. 2009;23(2):178.*
14. *Kreider M, Hadjiliadis D KR. Candidate selection, timing of listing, and choice of procedure for lung transplantation. Clin Chest Med. 2011; 32(2):199–211.*
15. *Liou TG, Adler FR HD. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med.:171(9):1053–9.*
16. *Alexander BD, Petzold EW, Reller LB et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with Burkholderia cepacia complex. Am J Transpl. 2008;8(5):1025–30.*
17. *Meyer DM, Bennett LE, Novick RJ et al. Single vs bilateral, sequential lung transplantation for endstage emphysema: influence of recipient age on survival and secondary end-points. J Hear Lung Transpl.:20(9):935–41.*
18. *Ribeiro Neto ML, Budev M, Culver DA, et al. Venous thromboembolism after adult lung transplantation: A frequent event associated with lower survival. Transplantation. 2018;102(4):681-687. doi:10.1097/TP.0000000000001977*
19. *Sáez-Giménez B, Berastegui C, Sintés H , Perez J, Figueredo A, López Meseguera M, Monforte V, Bravo C, Santamaría A, Ramon M^aA, Gómez S, and, Romana A. Prophylaxis with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after lung transplantation: a retrospective study.*
20. *Isiadinso I, Meshkov AB, Gaughan J, et al. Atrial arrhythmias after lung and heartlung transplant: Effects on short-term mortality and the influence of amiodarone. J Hear Lung Transplant. 2011;30(1):37-44. doi:10.1016/j.healun.2010.07.006*
21. *Chaikriangkrai K, Jyothula S, Jhun HY, et al. Impact of pre-operative coronary artery disease on cardiovascular events following lung transplantation. J Hear Lung Transplant. 2016;35(1):115-121. doi:10.1016/j.healun.2015.08.009*
22. *Fundación española del corazón y Sociedad española de cardiología. Cardiopatía isquémica.*
23. *Jones RM, Enfield KB, Mehrad B KE. Prevalence of obstructive coronary artery disease in patients undergoing lung transplantation: case series and review of the literature. Catheter Cardiovasc Interv. :2014: 84(1): 1.*
24. *Reed RM, Eberlein M, Girgis RE, Hashmi S, Iacono A, Jones S et al. Coronary artery disease is under-diagnosed and under-treated in advanced lung disease. Am J Med.:125(12): 1228 e13.*
25. *Koprivanac M, Budev MM, Yun JJ, et al. How important is coronary artery disease when considering lung transplant candidates? J Hear Lung Transplant.*

2016;35(12):1453-1461. doi:10.1016/j.healun.2016.03.011

26. Zanotti G, Hartwig MG, Castleberry AW, et al. Preoperative Mild-to-Moderate Coronary Artery Disease Does Not Affect Long-Term Outcomes of Lung Transplantation. *Transplantation*. 2014;97(10):1079-1085. doi:10.1097/01.TP.0000438619.96933.02
27. Galie N (Italy), Humbert M (France), Vachieryc JL (Belgium), Gibbs S (UK), Lang I (Austria), Torbicki A (Poland), Simonneau G (France), Peacock A (UK), Vonk Noordegraafa A (The Netherlands), Beghettib M (Switzerland), Ghofrania A (Germany), Gomez Sanchez MA (Spain), Hansmann G (Germany), Klepetkoc W (Austria), Lancellotti P (Belgium), Matucci M (Italy), McDonagh T (UK), Pierard LA (Belgium), Trindade P (Switzerland), Zompatorie M (Italy) and Hoepera M (Germany). 2015 ESC / ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). 2015. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
28. Christie JD, Carby M, Bag R, Corris P, Hertz M, Weill D. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction Part II : Definition . A Consensus Statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. 2005;1454-1459. doi:10.1016/j.healun.2004.11.049

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dr. José M. Cifrián Martínez haber propuesto un tema tan interesante sobre el que trabajar e investigar durante este año, así como su predisposición y ayuda para que pudiera conocer un poco más de cerca la especialidad y el importante trabajo que desempeña el equipo de la Unidad de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Y en especial, me gustaría expresar mi más sincera gratitud al D. Víctor Manuel Mora Cuesta, por su esfuerzo y su dedicación, ayudándome a sacar adelante este trabajo de fin de grado desde el primer momento, y su atención e implicación durante todo el proceso. Quiero darle las gracias, además, por saber transmitir y contagiar su pasión por la Neumología, la Medicina y su trabajo en la Unidad, y abrirme los ojos a esta especialidad tan bonita y completa.

Se que haberles conocido, y esta experiencia, me ayudará a tomar decisiones sobre mi futuro como médico especialista, y por ello estaré siempre muy agradecida.